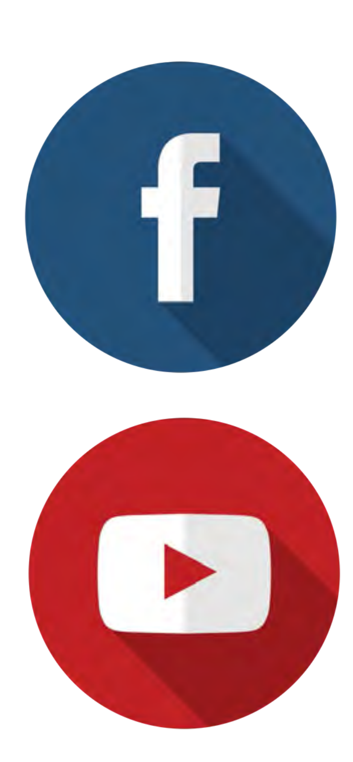
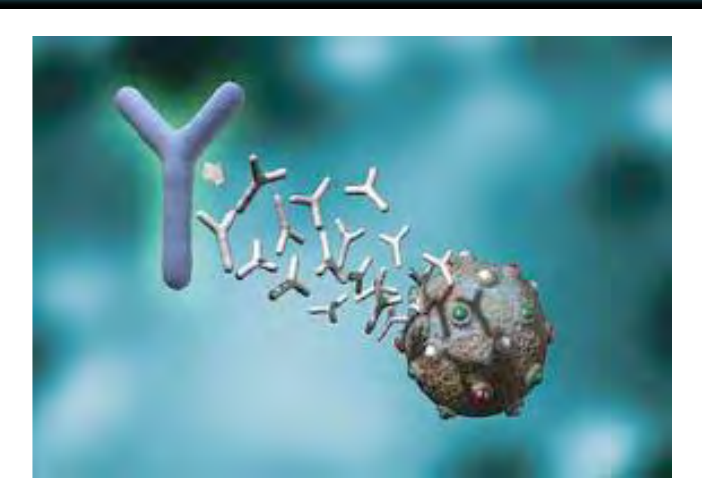
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







LES IMMUNOGLOBULINES



Pr M.C. ABBADI

I. INTRODUCTION

La reconnaissance de l'antigène est assurée par des molécules spécifiques :

→ **Situées à la surface des lymphocytes T et B = les récepteurs membranaires de l'antigène** représentées par :

- ♦ **le BCR :** récepteur spécifique situé à la surface des lymphocytes B
- ♦ **le TCR :** récepteur spécifique situé à la surface des lymphocytes T.

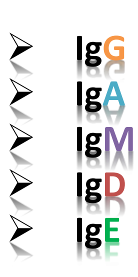
→ **Solubles = les immunoglobulines** :

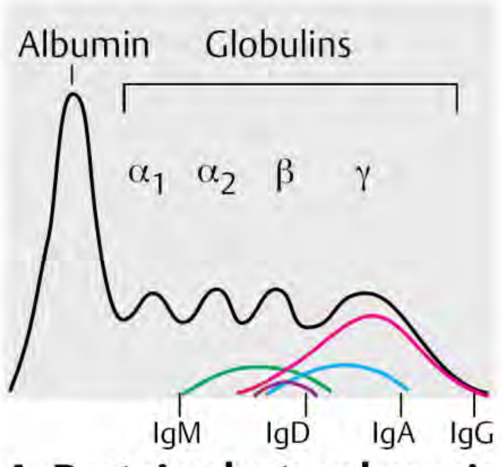
- ♦ Famille de protéines globulaires : « globulines ».
- ♦ Largement représentées dans les sérums et liquides biologiques des vertébrés.
- ♦ Produites par les Ly B et les plasmocytes qui en dérivent après stimulation antigénique.
- ♦ Présentes à la surface des LB dont elles constituent les récepteurs spécifiques pour l'Ag.
- ♦ Constituent les effecteurs de l'immunité spécifique humorale.

II. CLASSIFICATION DES IMMUNOGLOBULINES

- Plus de 10^9 les variétés d'anticorps pouvant être synthétisées en réponse aux nombreuses sollicitations antigéniques auxquelles est soumis chaque individu.

- Classement selon la nomenclature internationale reconnue par **l'OMS** en 5 classes grâce aux différentes méthodes d'exploration des protéines plasmatiques :





Ces différentes classes sont actuellement définies, non plus par leurs propriétés Anticorps, mais grâce à leurs déterminants antigéniques.

III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

III.1- STRUCTURE DE BASE (a)

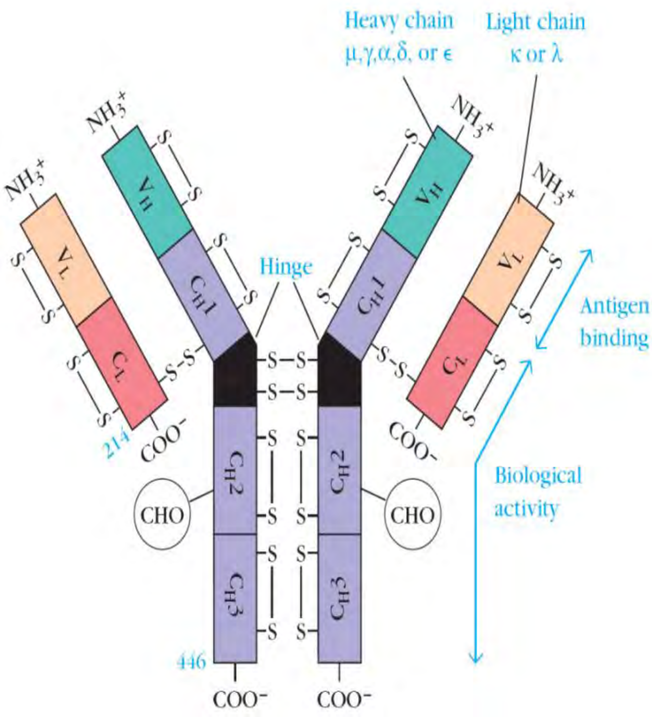

Elucidation de la structure des Ig, grâce aux travaux de Porter et Edelman (prix Nobel en 1972), entre 1959 et 1969.


Malgré la variété extraordinaire de leur spécificité anticorps, les Ig possèdent en commun, **une structure de base symétrique en Y et pluricaténaire comprenant 4 chaines polypeptidiques :**

- **Deux chaînes légères identiques « L »** (de light) de PM = 23.500 et qui peuvent être de deux types : Kappa (κ) ou lambda (λ)
- **Deux chaînes lourdes identiques « H »** (de Haevy) de PM compris entre 50.000 et 80.000 et qui peuvent être : gamma (γ), alpha (α), mu (μ) delta (δ) ou epsilon(ε).


Ces chaînes sont reliées entre elles :

- Par des ponts disulfure inter-caténaires;
- Par des liaisons non covalentes (hydrogène, hydrophobes, électrostatiques, dipolaires) aboutissant à des structures secondaires et tertiaires qui jouent un rôle déterminant dans la fonction des sites d'action des molécules d'Ig.



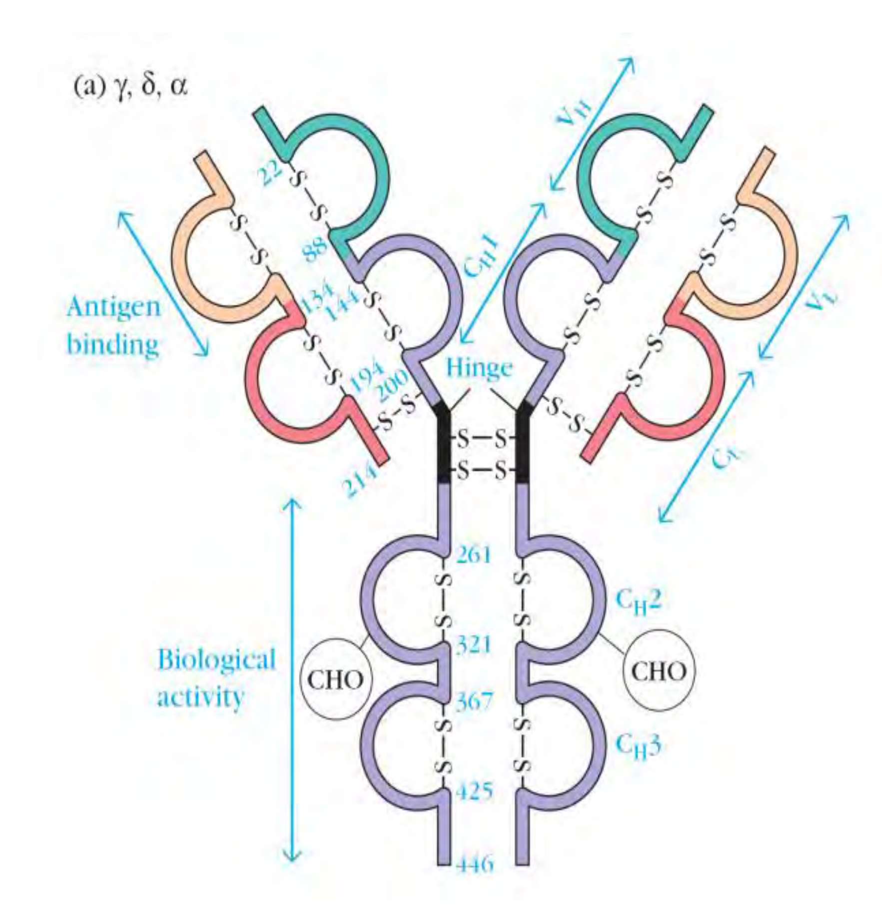
III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

III.1- STRUCTURE DE BASE (b)

- Les chaines lourdes et légères contiennent des ponts disulfures intra-caténaires, chaque pont permettant la formation d'une boucle peptidique qui représente la partie centrale d'une région fonctionnelle d'environ 100 aa appelée **DOMAINE.**

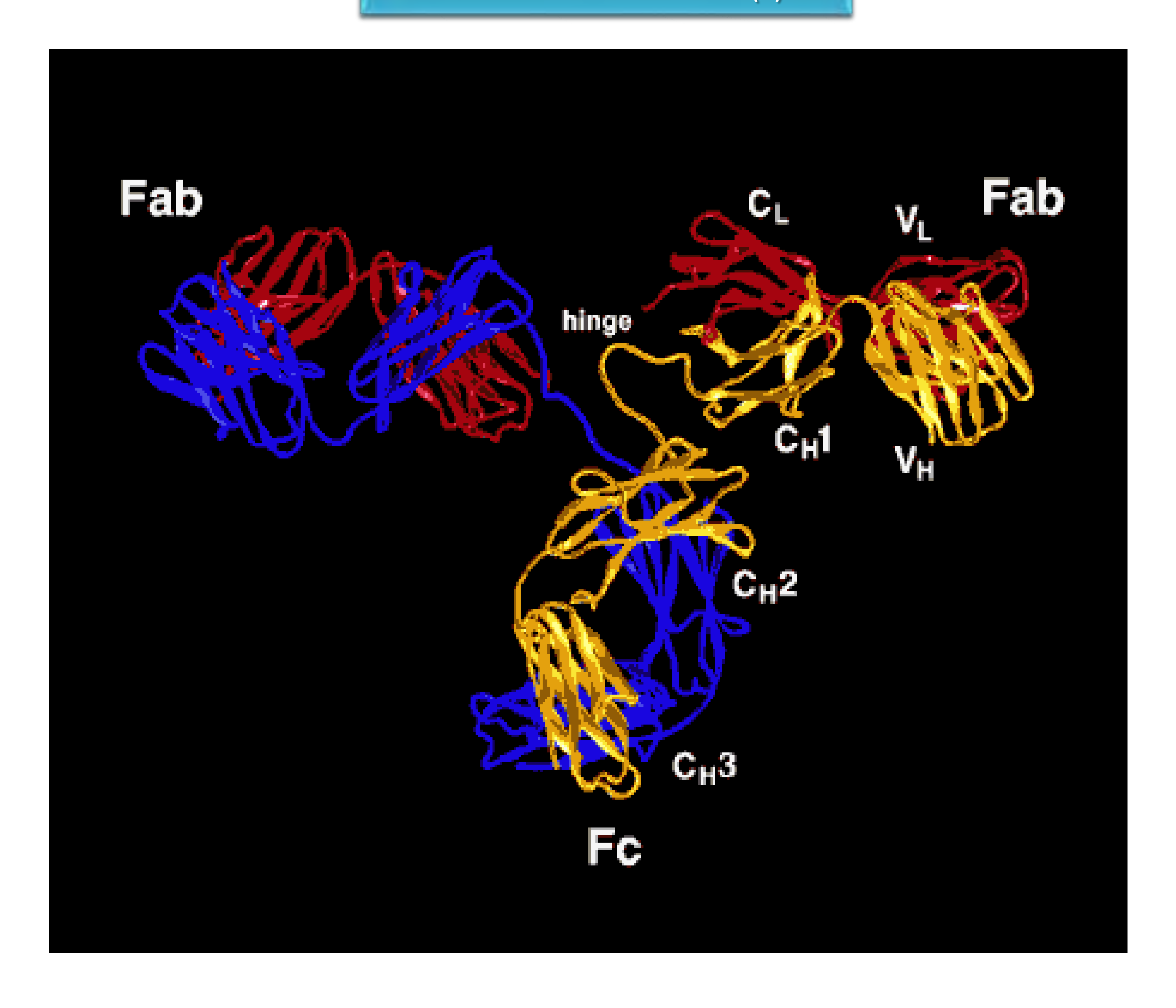
- Les Ig comportent **4** ou **5** domaines par chaîne H (un domaine variable ou **VH** et 3 ou 4 domaines constants ou **CH**) et deux domaines par chaîne L (un **VL** et un **CL**)

- Il existe sur les chaînes lourdes une séquence relativement linéaire appelée : **région charnière** (Hinge region), cette région constitue la cible des enzymes protéolytiques et permet à la molécule d'Ig une certaine flexibilité.



III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

III.1- STRUCTURE DE BASE (c)



III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

III.2- FRAGMENTATION DES Ig(a)

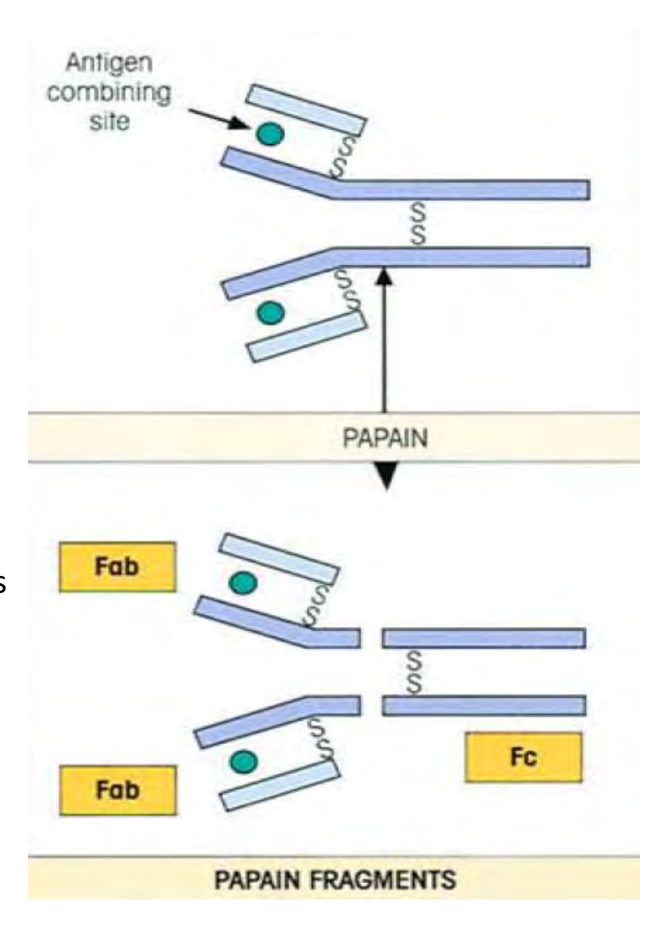
L'utilisation des enzymes protéolytiques (papaïne, pepsine, trypsine) a permis à PORTER et NISONOFF de mener les premières études structurales sur l'IgG de lapin :

Action de la papaïne (PORTER) :

La papaïne coupe la molécule d'IgG au niveau de la région charnière en trois fragments :

- Deux fragments **Fab « Fragment antigen binding »** identiques de PM = de 45.000, correspondant à la moitié N terminale d'une chaîne lourde et à la totalité d'une chaîne légère.

- Un fragment **Fc « fragment cristallisable »** (parce que il cristallise à froid) qui correspond à l'ensemble des deux moitiés restantes des chaînes lourdes avec un PM de 80.000 environ, et qui porte la plupart des glucides et les structures responsables des propriétés biologiques spécifiques de chaque classe d'Ig.



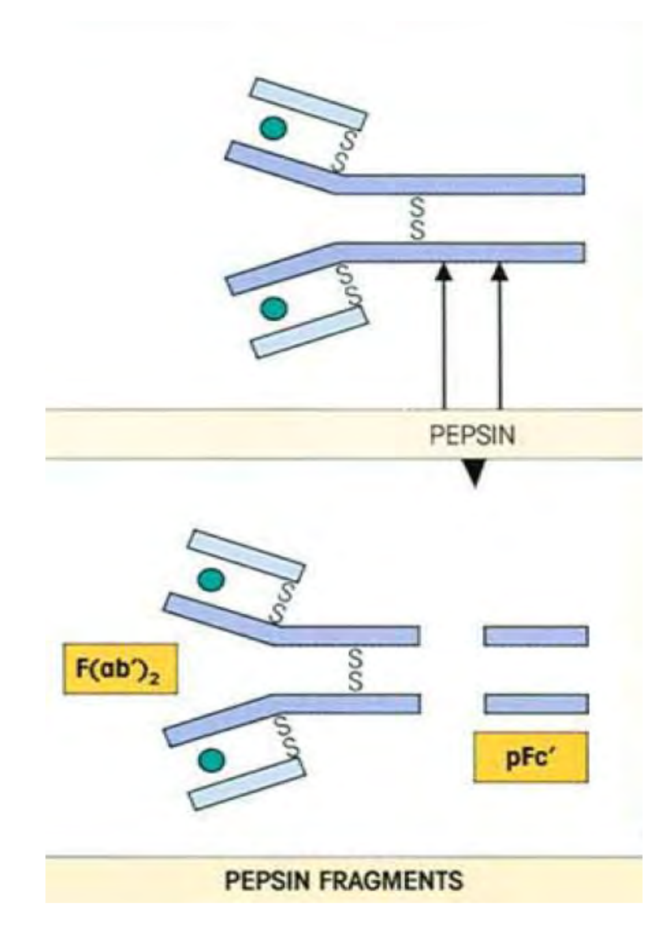
III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

III.2- FRAGMENTATION DES Ig(b)

❑ Action de la pepsine (NISONOFF) :

Une brève digestion par la pepsine donne un seul fragment d'un PM de 100.000 et composé de deux fragments semblables au Fab et désigné **F(ab')2.**

Le fragment Fc est par contre digéré en de multiples fragments **Fc'.**

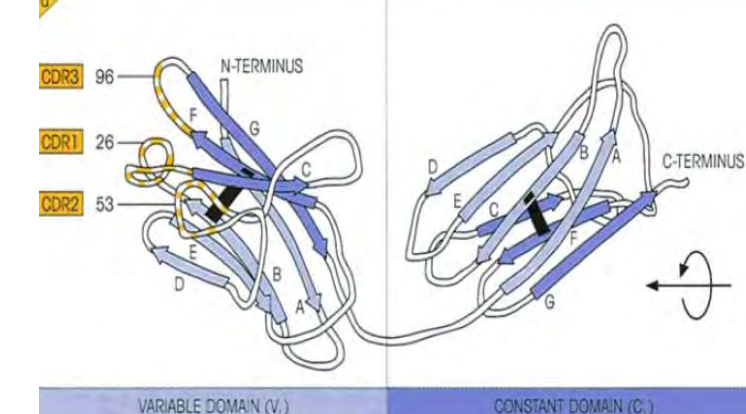


III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

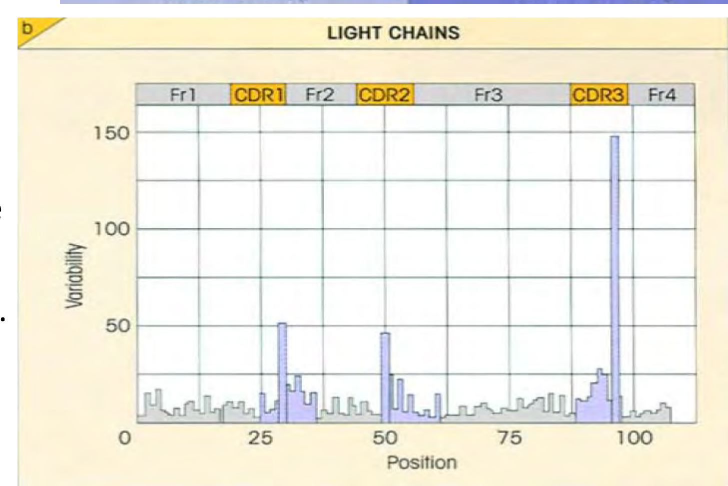
III.3- LES COMPOSANTS DE LA MOLECULE D'Ig (modèle d'étude : IgG)

a- Les chaînes légères

- 212 à 220 acides aminés (aa).
- Deux types de chaînes légères (κ , λ) retrouvés chez tous les mammifères mais en proportions variables selon l'espèce (1/3 de λ et 2/3 de κ chez l'Homme) .
- Se divisent en deux parties sensiblement égales de 107 aa :



- **Une région variable (VL) :** correspondant à la moitié N terminale, comportant un pont disulfure intra-caténaire formant la boucle VL et faisant partie du site anticorps.
  Séquence primaire variable d'une molécule à l'autre, mais cette variabilité est inégalement répartie. Il existe :
  - ✓ Des régions peu variables constituant la charpente (Framework) ;
  - ✓ Des zones hypervariables dénommées CDR (Complementary Determining Region)



- **Une région constante (CL) :** représentée par la partie C terminale avec un pont disulfure intra-caténaire formant la boucle CL et responsable de la différence antigénique entre les chaînes κ et λ.

III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

III.3- LES COMPOSANTS DE LA MOLECULE D'Ig (modèle d'étude : IgG)

b- Les chaînes lourdes

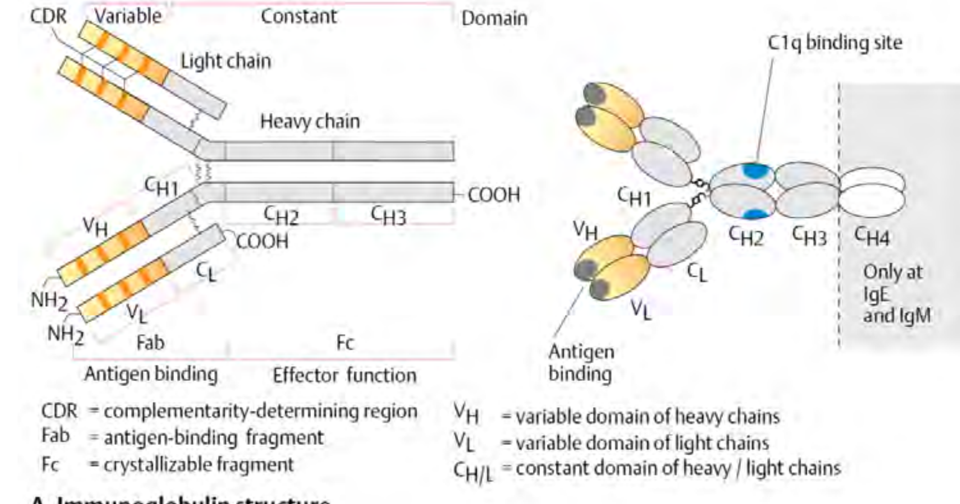
- 440 aa environ.
- Subdivisées en deux parties :

Une partie constante C terminale (CH) :
De 330 aa environ, contenant des ponts disulfure intra-caténaires formant les boucles **CH1, CH2, CH3.**

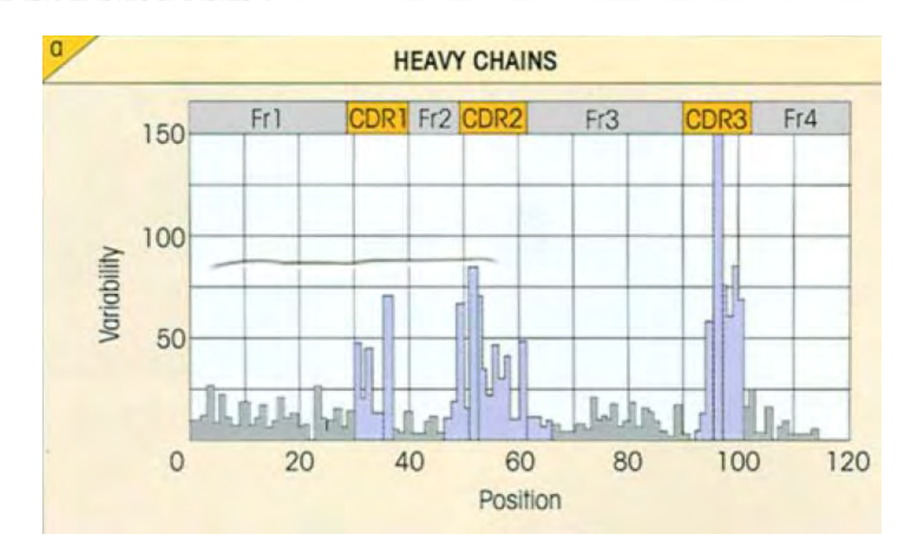
Une partie variable N terminale (VH) :
110 aa environ; située dans le fragment Fab et comportant une boucle VH formée par un pont disulfure intra-caténaire.

Séquence primaire variable d'une molécule à une autre; cette variabilité est inégalement répartie avec :

- ✓ Des régions constituant la charpente (Framework) qui sont peu variables;
- ✓ Des zones hypervariables dénommées CDR.



A. Immunoglobulin structure



III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

III.3- LES COMPOSANTS DE LA MOLECULE D'Ig (modèle d'étude : IgG)

c- Copules glucidiques

- Les Ig contiennent une ou plusieurs copules glucidiques (selon les classes et la sous-classes), localisées sur les chaînes lourdes.

- La teneur et la disposition des glucides sur les chaînes sont variables et souvent mal connues.

- Leur fonction semble très importante dans :

  - ✓ L'activation du complément ;
  - ✓ La fixation sur le récepteur du Fc ;
  - ✓ Le catabolisme des Ig.

III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

III.4- HETEROGENEITE DES Ig

Les Ig sont caractérisées par une très grande hétérogénéité qui s'exprime à trois niveaux :
L'isotypie, l'allotypie et l'idiotypie.

a) L'ISOTYPIE :

- Les caractères isotypiques sont **communs à tous les individus d'une même espèce** et définissent les **classes** et les **sous-classes** d'immunoglobulines ainsi que les types et les sous-types de chaînes légères.

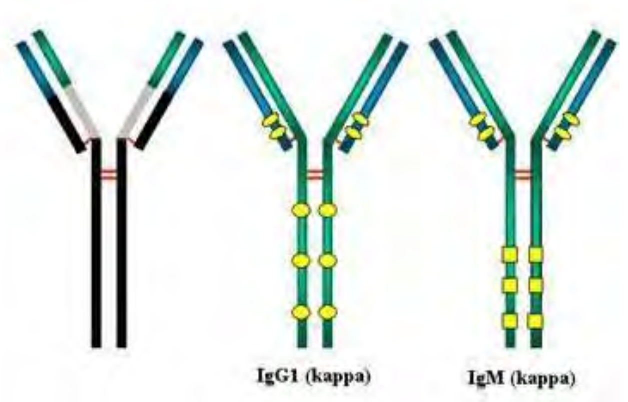
- Les déterminant isotypiques sont portés par les domaines **constants** des chaînes **lourdes** et **légères**. Il existe :

9 isotypes différents pour les chaînes lourdes permettant de distinguer :

- **5** classes d'Ig : IgG, IgA, IgM, IgE, IgD incluant :
- **4** sous/classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- **2** sous/ classes d'IgA : IgA1, IgA2.

5 Isotypes différents pour les chaînes légères permettant de distinguer

- **2** types de chaînes légères **Kappa** et **Lambda** incluant :
- **4** sous-types de chaîne lambda.

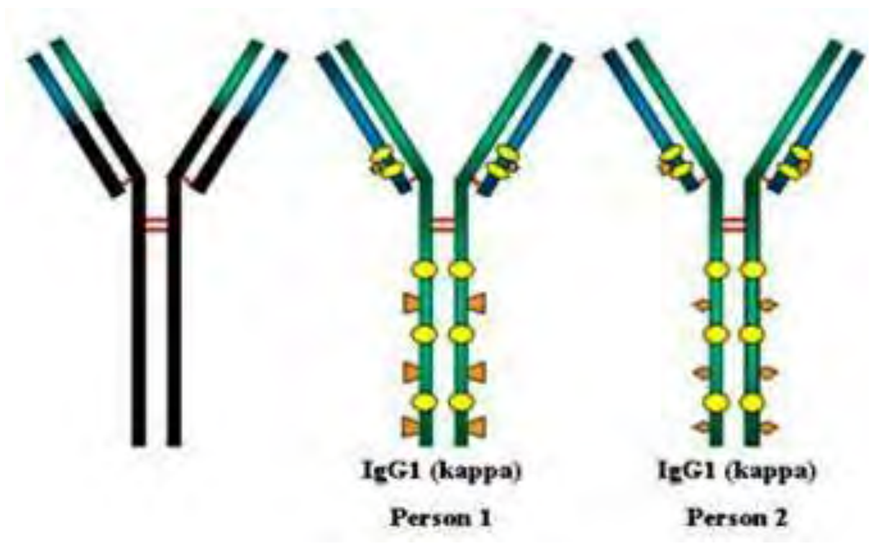


III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

III.4- HETEROGENIETE DES Ig

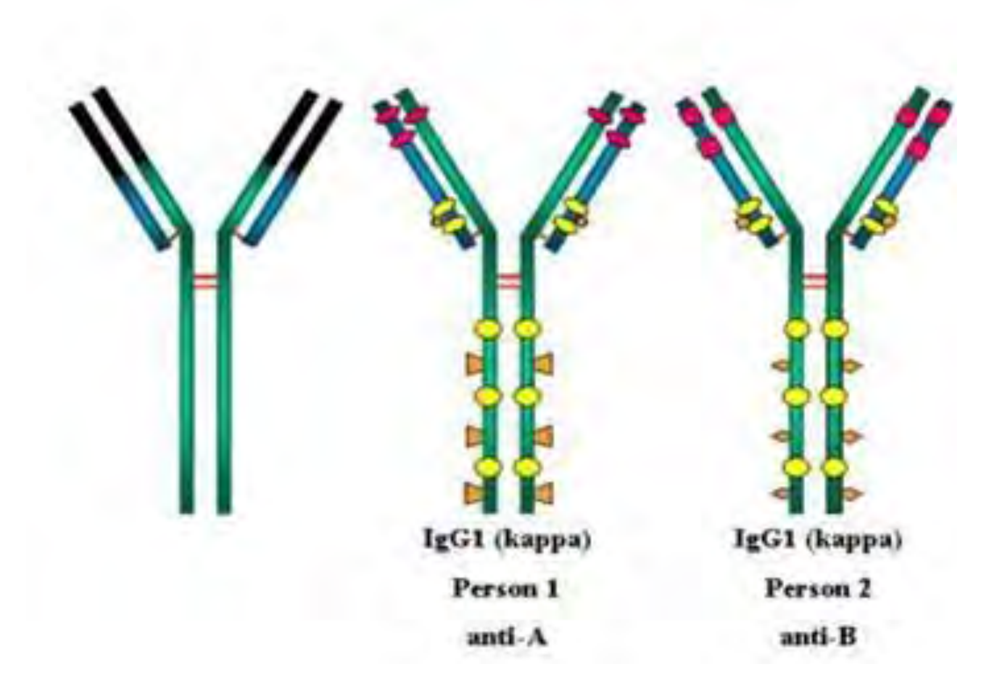
b) L'ALLOTYPIE :

- les spécificités allotypiques, sont des déterminants antigéniques qui permettent de distinguer **les Ig de deux individus ou de groupes d'individus au sein d'une même espèce.**
- Les déterminants allotypiques sont présents au niveau de **certaines régions** sur les **domaines constants** des **chaînes γ, des chaînes α** et des **chaînes κ .**
  - les allotypes de la chaîne γ sont appelés marqueurs **Gm**. Au moins, **25** allotypes Gm différents ont été identifiés.
  - La chaîne α de l'IgA2 présente 2 allotypes **: A2m(1)** et **A2m(2)**
  - La chaîne légère κ a trois allotypes : **Km(1), Km(2)** et **Km(3**)



c) L'IDIOTYPIE :

- Les spécificités idiotypiques sont des déterminants antigéniques qui caractérisent **un anticorps donné chez un individu.**
- Elles sont portées par les **domaines variables** des Ig.

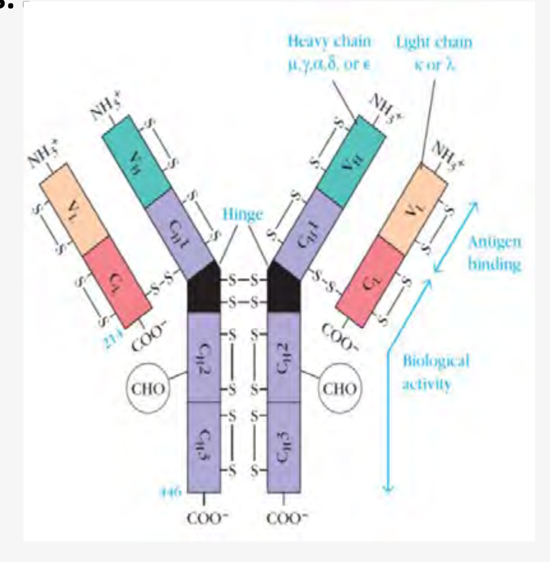


IV. FONCTIONS DES IMMUNOGLOBULINES

IV. FONCTION DES IMMUNOGLOBULINES

Les Ig sont caractérisées par une dualité **tant structurale que fonctionnelle :**

- **La dualité structurale** est liée à l'existence de parties constantes et de parties variables sur chaines lourdes et légères.





- **La dualité fonctionnelle** est représentée par :

  - La fonction de reconnaissance de l'Ag qui est localisée au niveau du fragment Fab qui est commune à toutes les Ig.

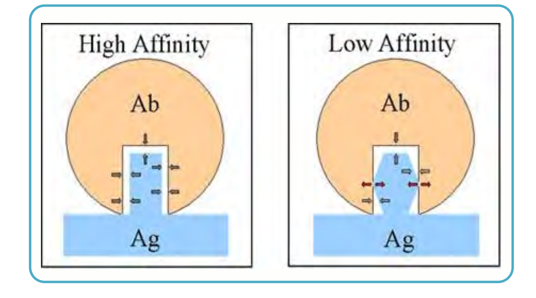
  - Les fonctions effectrices dont le support est le fragment Fc et qui varient selon la classe des Ig.

IV. FONCTION DES IMMUNOGLOBULINES

IV.1- FONCTION DE RECONNAISSANCE

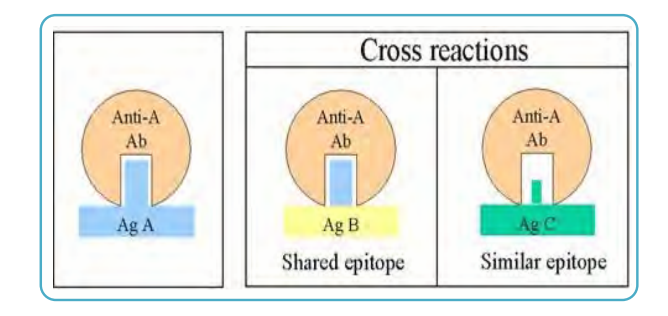
- C'est **la fonction anticorps portée par le fragment Fab.**

- L'interaction Ac-Ag (impliquant l'épitope sur l'Ag et le paratope sur l'Ac) est basée sur la **complémentarité de structure** qui détermine **l'affinité** de l'anticorps pour l'antigène.



Cette interaction est **spécifique** mais, il peut exister des **réactions croisées :**

- ➢ Un même Ac reconnait un épitope présent sur deux molécules d'Ag différentes **;**
- ➢ Un même paratope peut se lier avec des affinités différentes à des épitopes de structure semblable, mais légèrement différents les uns des autres.



V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D'Ig

IV.2- FONCTIONS BIOLOGIQUES

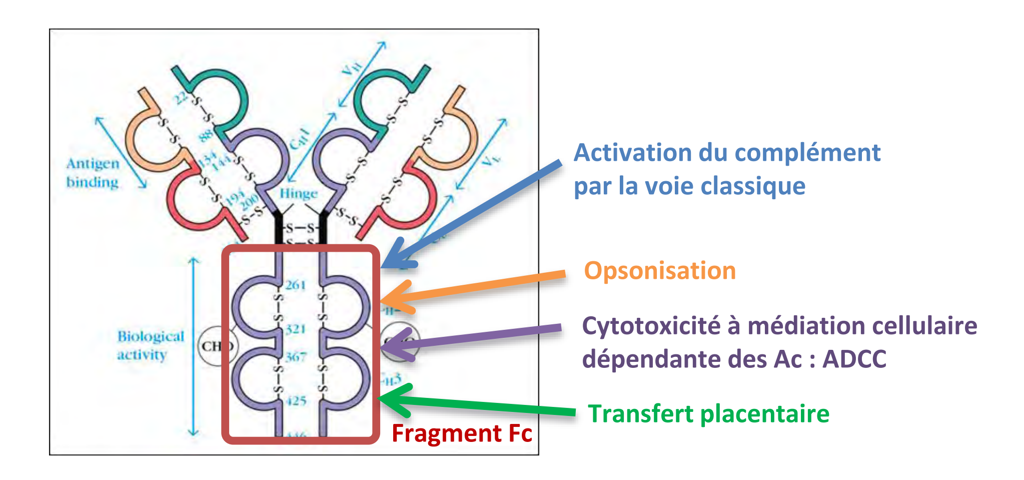


Trois fonctions effectrices essentielles, résultent de l'interaction entre le **Fragment Fc** des Ig et **d'autres protéines sériques** ou des **récepteurs membranaires des cellules** :

- L'activation de la voie classique du complément ;
- L'opsonisation ;
- La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac : ADCC.

Autres fonctions biologiques :

- Le transfert placentaire
- Le catabolisme

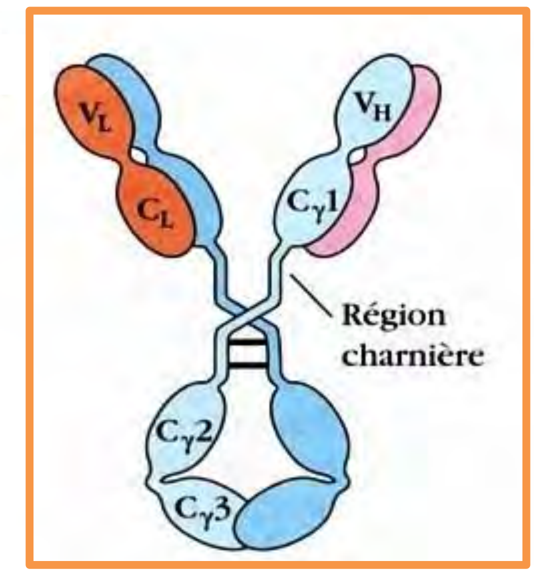


Remarque : Les fonctions biologiques des Ig sont liées aux régions constantes des chaînes lourdes qui diffèrent d'une classe à une autre. Ceci implique que **toutes les classes d'immunoglobulines n'ont pas les mêmes propriétés fonctionnelles.**

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D Ig

V.1- LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

- Représentent **75 à 85 %** environ, des Ig sériques humaines.
- concentration sérique comprise entre **8 à 12 g/l.**
- Molécules monomériques formées par l'association de 2 chaînes lourdes γ (contenant 4 domaines) et 2 chaînes légères κ ou λ.

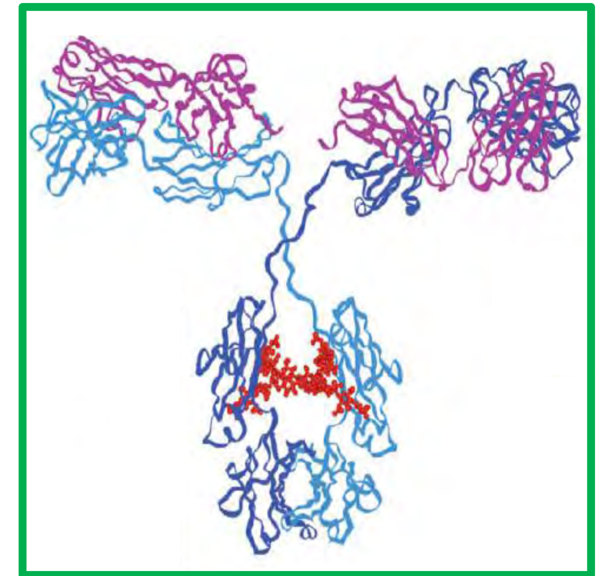


Propriétés physicochimiques :

PM : 150.000

Constante de sédimentation : 7 unités SVEDBERG

Teneur en glucides : 2 à 3 %



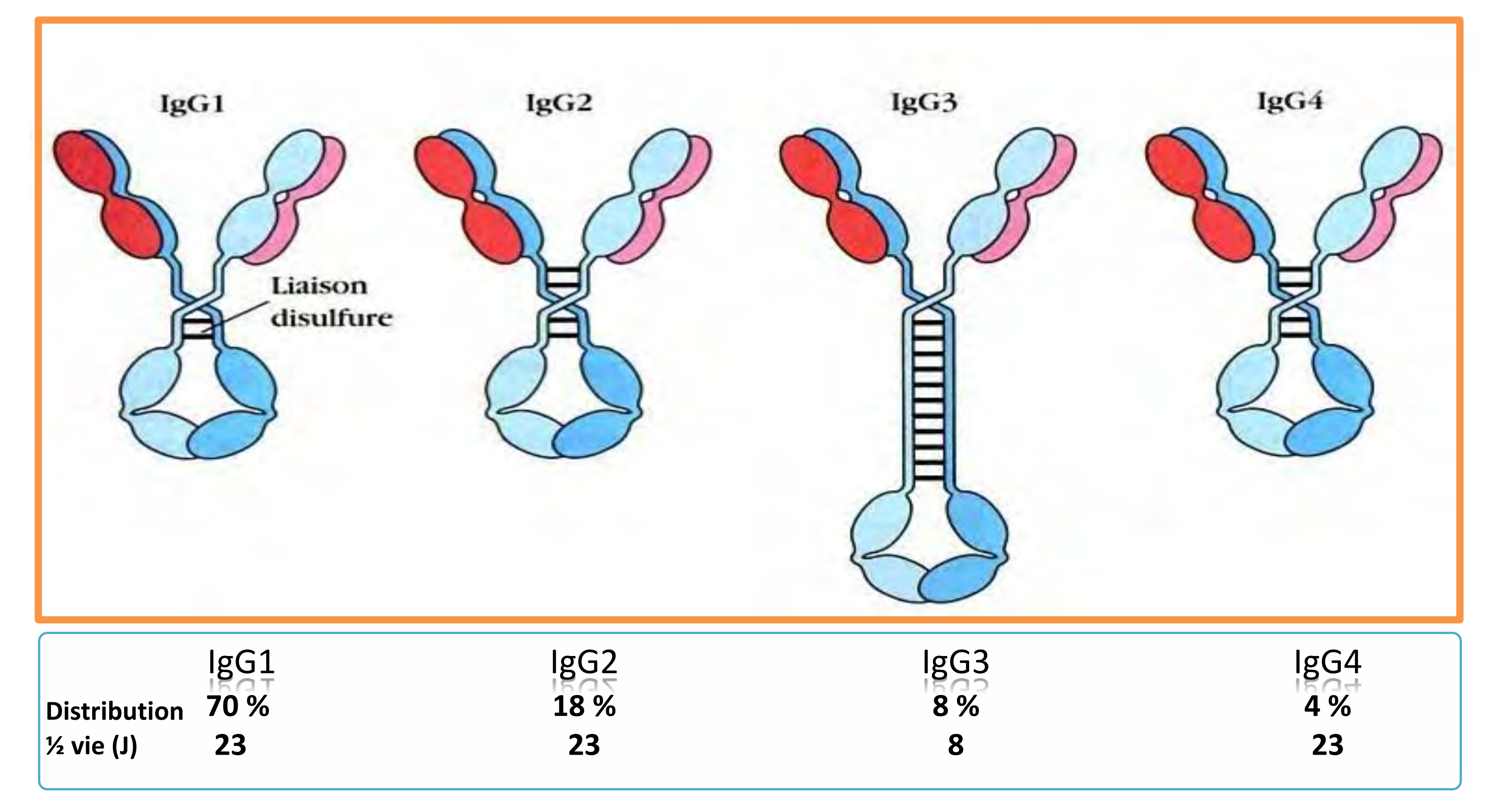
V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D Ig

V.1- LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

a) Sous classes d’IgG

4 sous classes dénommées **IgG1, IgG2, IgG3, IgG4** se distinguant entre elles par :

- Des déterminants antigéniques de s/classe distincts et localisés dans la partie constante des chaînes lourdes (fragment Fc).
- Le nombre des ponts disulfure inter-chaînes lourdes localisés dans la région charnière.



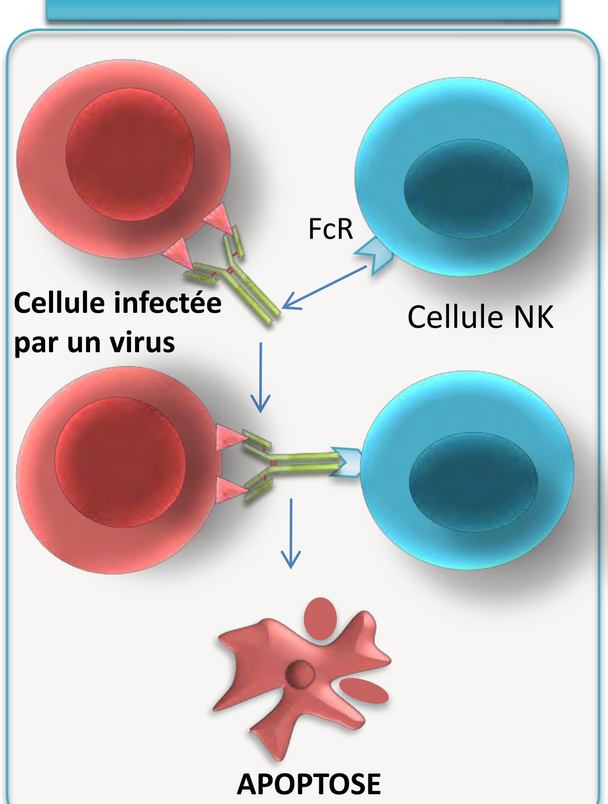
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Distribution	**70 %**	**18 %**	**8 %**	**4 %**
½ vie (J)	**23**	**23**	**8**	**23**

V.1- LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

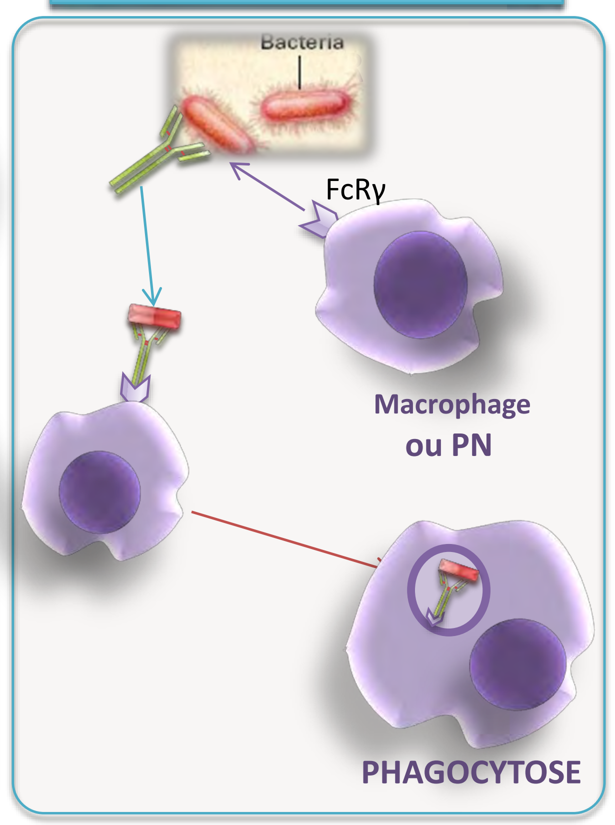
b) Fonctions biologiques

Les IgG constituent la majeure partie des Ac anti-bactériens et anti-viraux. En outre, elles possèdent les propriétés biologiques suivantes :

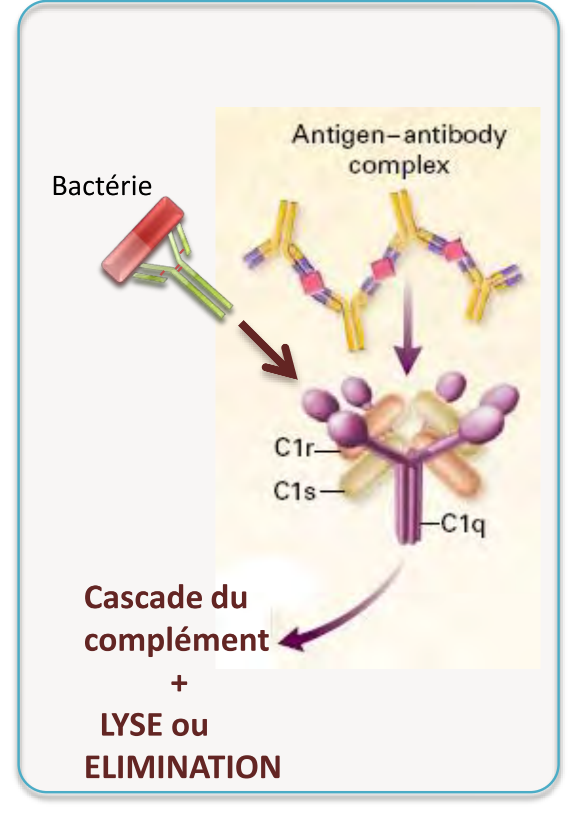
ADCC



Opsonisation



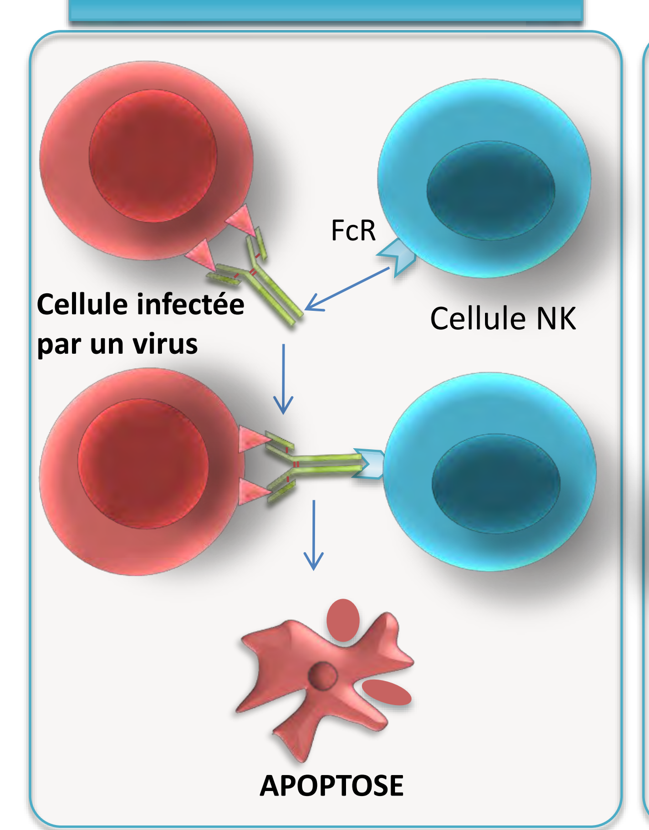
Activation du complément par la voie classique



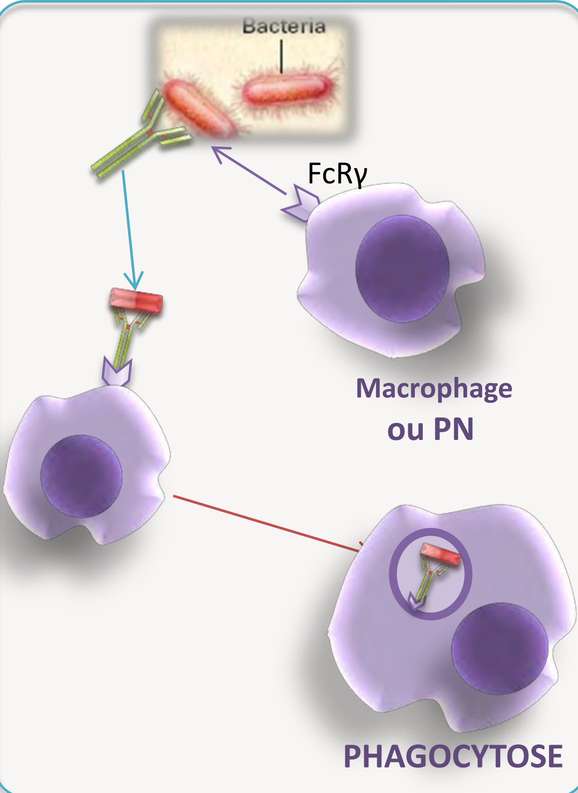
V.1- LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

Seules les sous-classes IgG1, IgG2 et IgG3 ont la propriété d'activer la complément par la voie classique, le site de fixation du composant C1q se trouve sur les domaines CH2 et CH3 des chaînes γ.

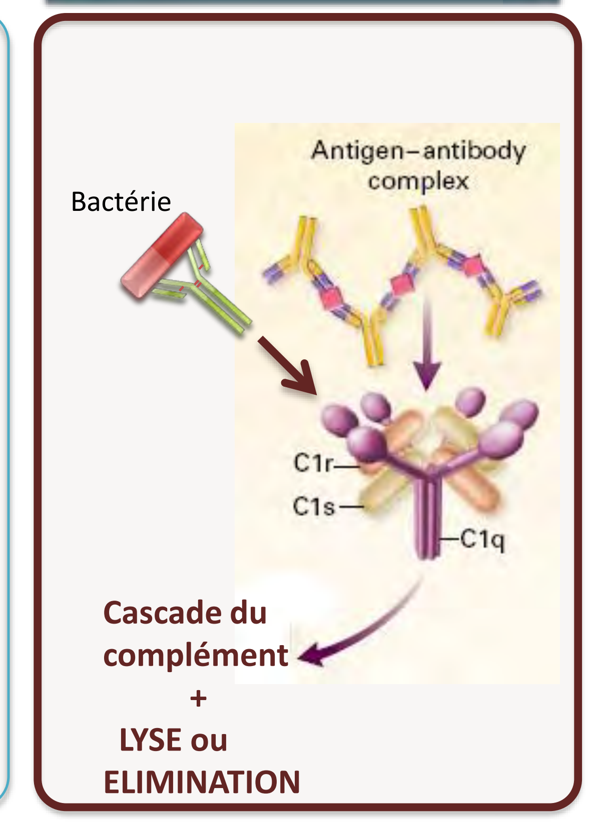
ADCC



Opsonisation



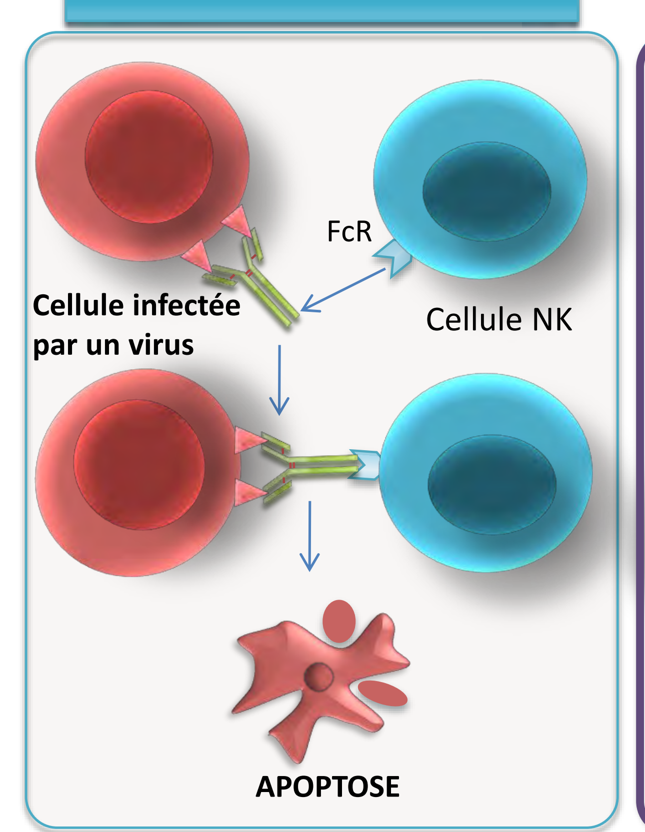
Activation du complément par la voie classique



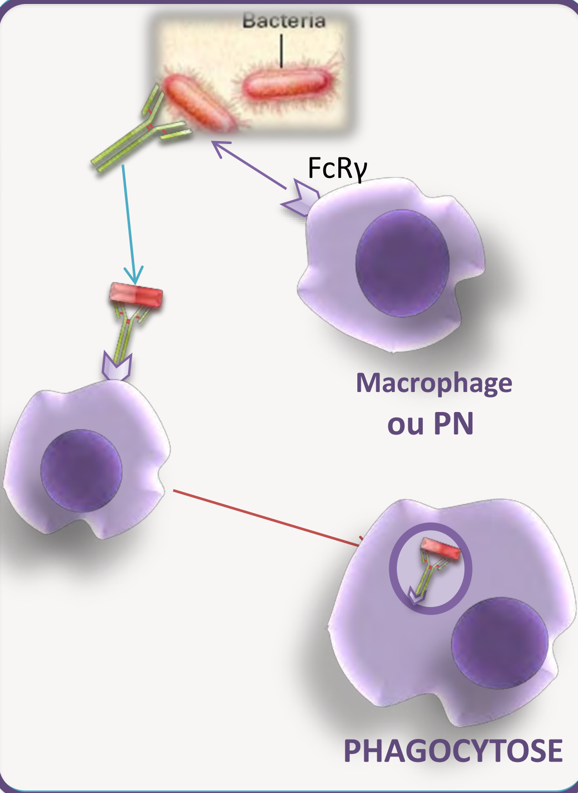
V.1- LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

L' IgG1 et IgG3 se lient avec une forte affinité aux récepteurs du Fc des cellules phagocytaires et médient ainsi l'opsonisation, l'IgG4 a une affinité intermédiaire et l'IgG2 a une affinité extrêmement faible.

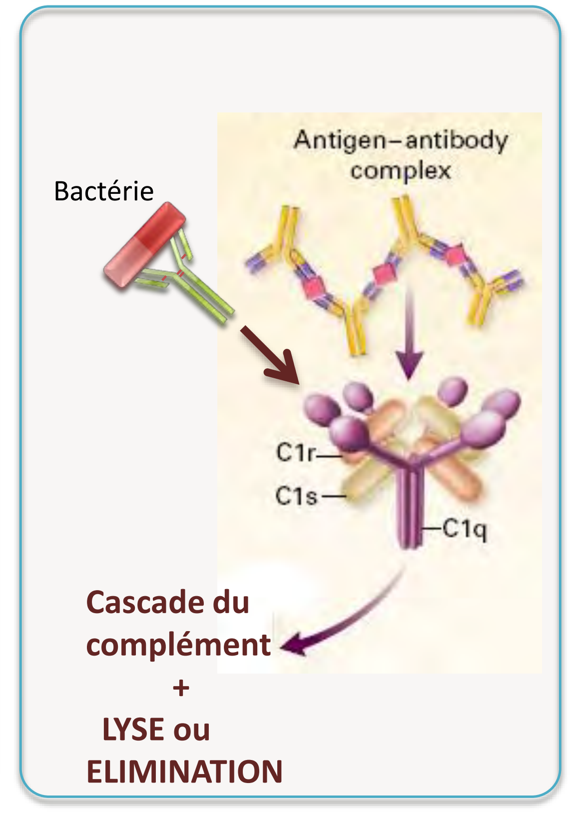
ADCC



Opsonisation



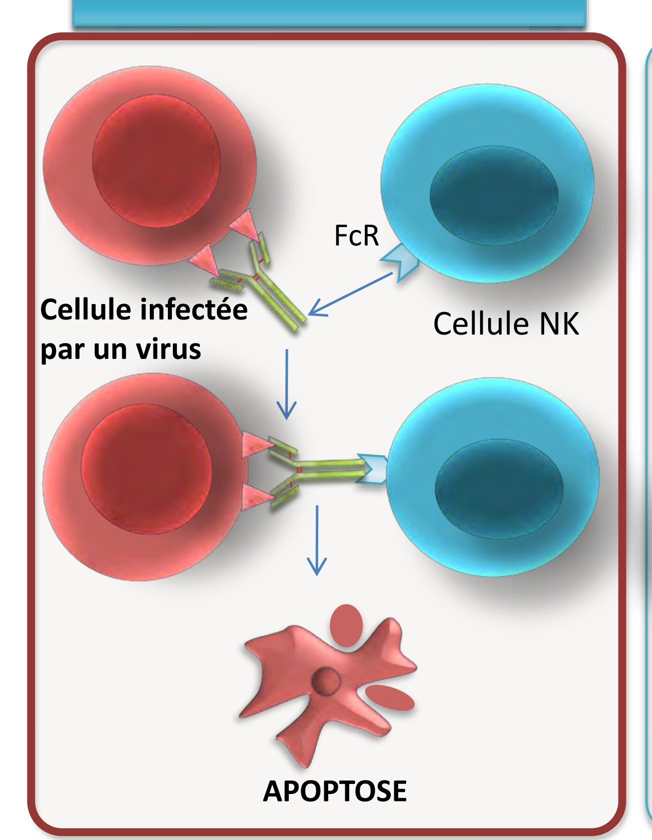
Activation du complément par la voie classique



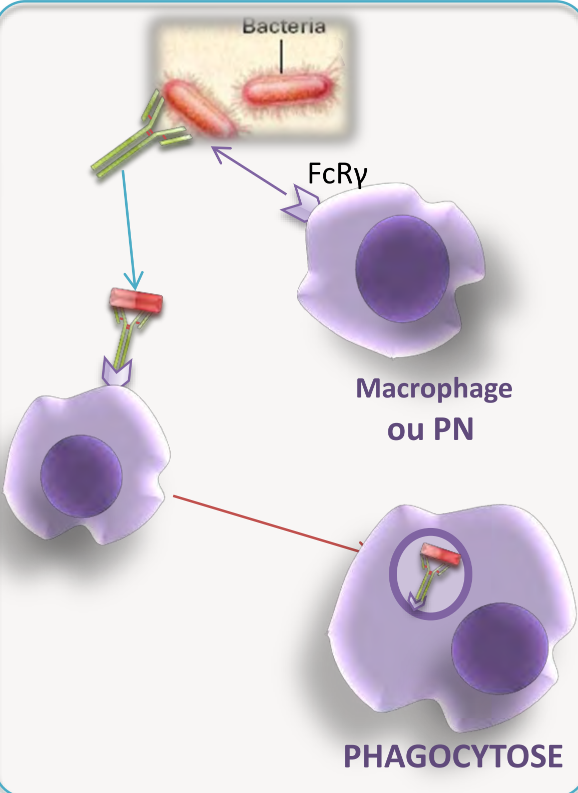
V.1- LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

La liaison d'IgG fixé à des cellules cibles (cellule de l'hôte infecté par un virus par exemple) aux récepteurs du Fc des cellules NK peut provoquer la mort de la cellule par un processus appelé cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC.

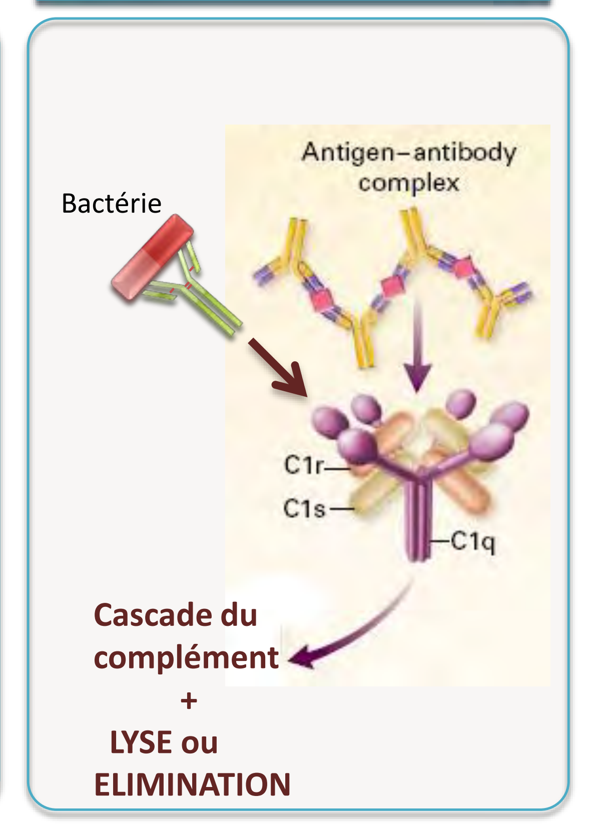
ADCC



Opsonisation



Activation du complément par la voie classique



V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D Ig

V.1- LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

c) Fonctions biologiques

Transfert placentaire



Les IgG sont les seules Ig à pouvoir traverser la barrière placentaire grâce à un site de traversée placentaire se trouvant sur les domaines CH2 et CH3 de la chaîne gamma.
Les IgG1, IgG3 et IgG4 passent facilement la barrière placentaire et jouent un rôle important dans la protection du fœtus au cours de son développement.

Fixation sur les tissus hétérologues



Se fait grâce à un site de fixation présent sur le fragment Fc.
Seules les IgG3 sont incapables de se fixer sur les tissus hétérologues.

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES [Ig

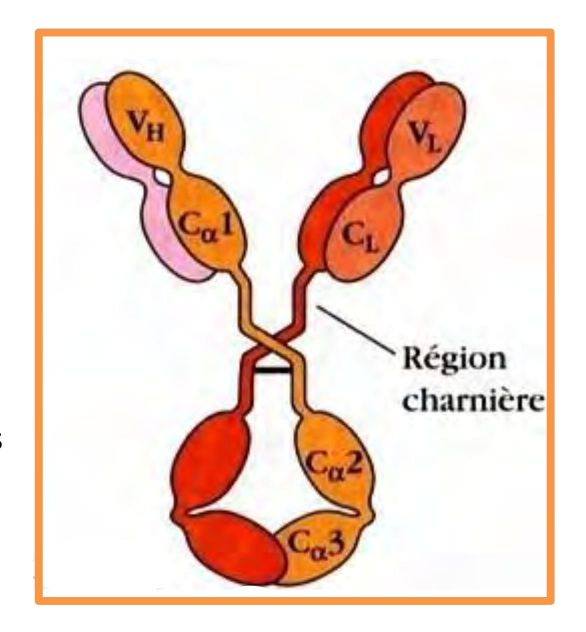
V.2- LES IMMUNOGLOBULINES A (IgA)

a) Les IgA sériques

- Représentent **15%** environ des Ig circulantes.
- Concentration sérique de **2 à 4 g/l**.

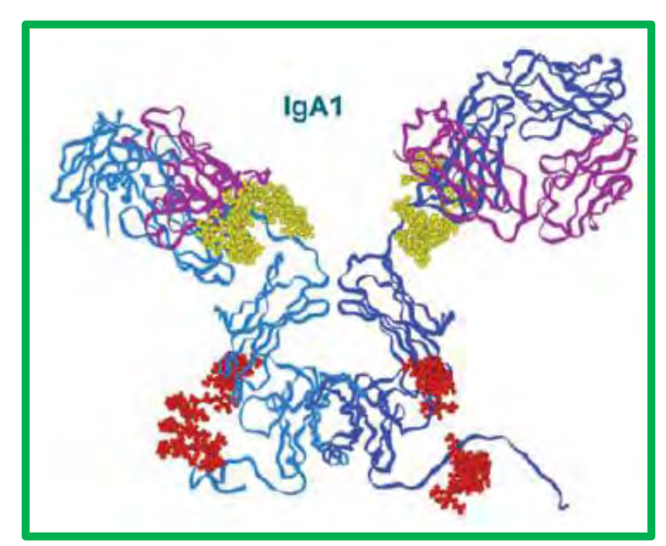
  Proportion relativement faible due au catabolisme rapide **(½ vie = 6J).**
  la quantité quotidienne d'IgA synthétisée **(60 mg/kg/jour) >** IgG (30mg) **>** IgM (8mg), ce qui fait de cette protéine une **« Ig majeure ».**

- Monomères construits sur le modèle des molécules d'IgG : deux chaînes légères (κ ou λ), fixées à deux chaînes lourdes **α** possédant 4 domaines.
- Deux sous-classes : **IgA 1** (80 %) et **IgA2** (20 %), qui diffèrent entre elles par la structure de leurs chaînes α.
- Elles ont tendance à se polymériser en formant des ponts disulfure entre des résidus cystéine des chaînes α.
  (on retrouve dans le sérum environ 10 % d'oligomères d'IgA).
- Se combinent facilement de façon covalente à certaines protéines sériques telle que l'albumine.



Propriétés physicochimiques :

PM : 160.000
Constante de sédimentation : 7S
Teneur en glucides : 6 à 9 %

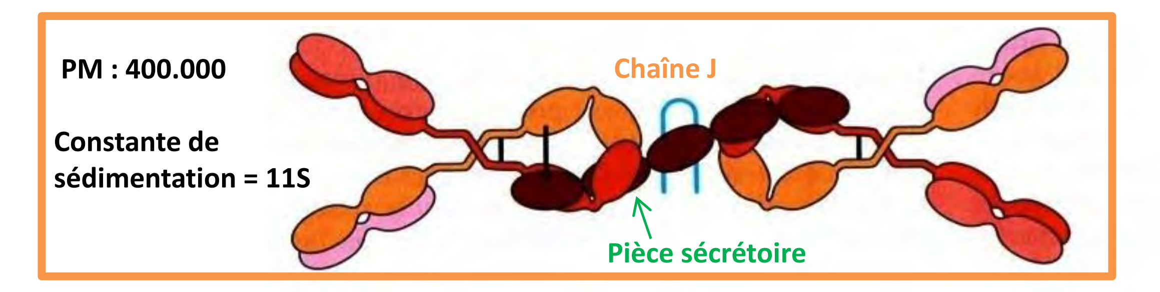


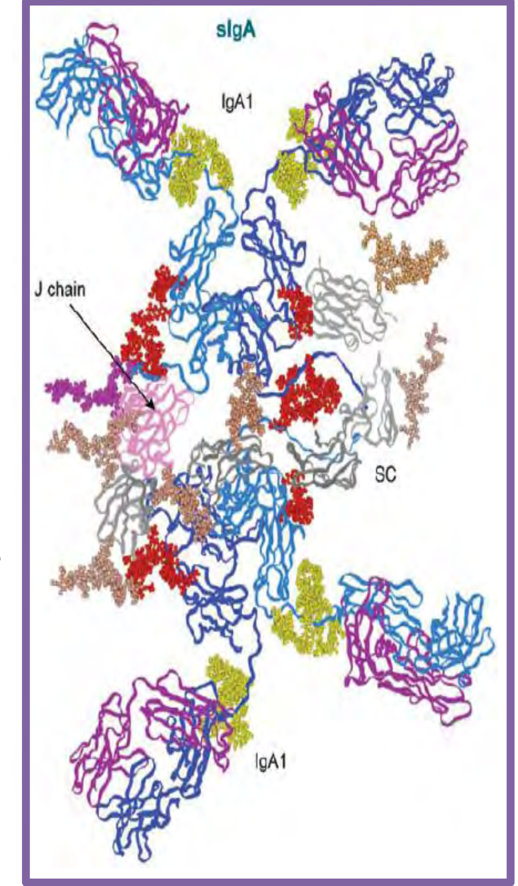
V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D' Ig

V.2- LES IMMUNOGLOBULINES A (IgA)

b) Les IgA sécrétoires (IgAs)

- Constituent chez l'Homme l'essentiel des Ig présentes dans la salive, les larmes, le colostrum, le lait, la bile, les sécrétions nasales, bronchiques et gastro-intestinales.
  N.B. = On peut trouver également dans ces liquides biologiques des IgM en quantité non négligeable et des traces d'IgG et d'IgE.





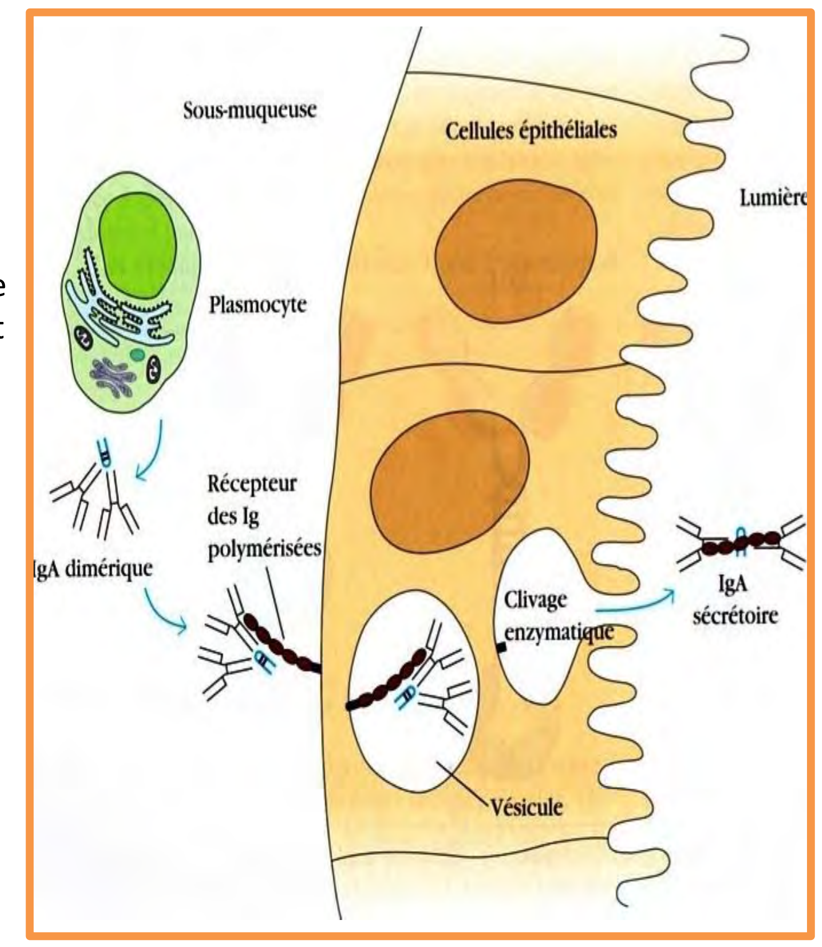
- Complexes constitués de **deux molécules d'IgA** réunies par une **chaîne J** et liées par des liaisons covalentes (pont s-s), et non covalentes à une glycoprotéine de PM = 80 Kd appelée **Pièce sécrétoire (SC) :**
  - **La chaîne J (Joining)** : Glycoprotéine de jonction de PM = 16.000,synthétisée par les cellules productrices d'Ig et se liant à elles juste avant l'excrétion.
  - **Le composant sécrétoire :** Synthétisé indépendamment des molécules d'IgA par les cellules épithéliales des surfaces muqueuses et glandulaires . **Constitue le fragment ectoplasmique du récepteur membranaire poly-Ig** de PM = 100.000. l'assemblage avec les dimères d'IgA contenant la chaîne J se fait lorsque ces dernières traversent les épithéliums muqueux.

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D Ig

V.2- LES IMMUNOGLOBULINES A (IgA)

b) Les IgA sécrétoires (IgAs)

- L'IgAs est formée lors du transport à travers les cellules épithéliales des muqueuses et des glandes (ex : bordure du tractus digestif, respiratoire ou génital) de l'IgA dimérique sécrétée par les plasmocytes du tissus sous-épithélial :
  - l'IgA dimérique se lie au récepteur des Ig polymérisées (récepteur poly-Ig) sur la membrane baso-latérale d'une cellule épithéliale et elle est internalisée par endocytose médiée par un récepteur.
  - Après transport du complexe récepteur-IgA dimérique vers la surface luminale, le récepteur des Ig polymérisée est clivé enzymatquement, ce qui libère le composant sécrétoire lié à l'IgA dimérique, c'est la transcytose.



- Le composant sécrétoire masque les sites sensibles au clivage par les protéases de la région charnière d'IgAs ce qui lui permet d' exister dans l'environnement muqueux riche en protéases.

- **Chaque jour, l'Homme sécrète de 5 à 15 g d'IgAs dans ses sécrétions muqueuses.**

c) Fonctions biologiques



Toutes les formes d'IgA :

- Ne fixent pas le complément par la voie classique ;
- Ne traversent pas la barrière placentaire.

Les IgA présentent des fonctions biologiques spécifiques pour chacune des formes :

1. IgA sériques :

- Une grande variété de spécificités a été retrouvée pour les IgA sériques (antibactériens, antiviraux…) mais cette classe ne représente jamais la fraction essentielle correspondant à antigène précis.

- Les IgA sériques monomériques induites par une immunisation ancienne, auraient une action anti-inflammatoire liée à leur capacité de rentrer en compétition avec les IgG et les IgM et empêcheraient ainsi le déclenchement de la cascade du complément.

c) Fonctions biologiques



Rôle de barrière immune :

- En s'opposant à l'entrée des agents étrangers dans les épithéliums :
  - Diminuent l'adhésion des bactéries **(salmonella, vibrio cholerae, neisseria gonorrhoeae …)** aux muqueuses, facilitant, leur mélange au mucus et donc leur élimination.
  - Neutralisent les virus **(virus de la poliomyélite)**, en empêchant leur fixation sur les cellules cibles.
  - Des mécanismes analogues d'exclusion semblent intervenir contre les parasites.
- En empêchant l'absorption d'immunogènes alimentaires non dégradés (protéines du lait, protéines du bœuf…) à travers le tractus gastro-intestinal et qui risquent de provoquer des réactions d'hypersensibilité de type **I** ou **III.**

Régulation de flore bactérienne :

- Action bactériostatique en synergie avec la lactoférine ;
- Peuvent augmenter l'action bactériolytique du lysozyme.

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D' Ig

V.3- LES IMMUNOGLOBULINES M (IgM)

5 à 10 % de l'ensemble des Ig.

Concentration sérique moyenne = **2g/l**.

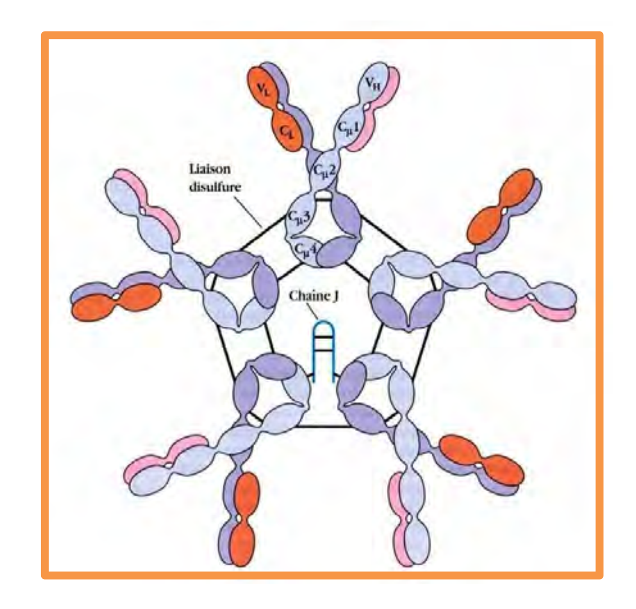
Demi vie moyenne = **5 j**

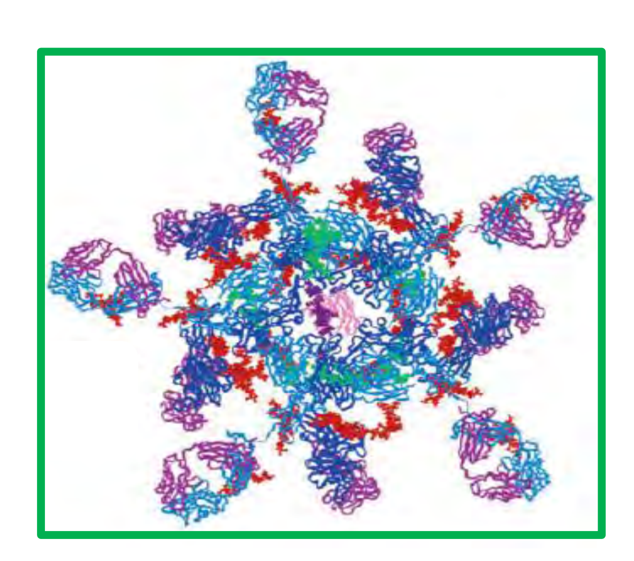
- Existent dans le sérum, sous forme de pentamère dont l'unité de base est constituée, sur le modèle des IgG, par deux chaines légères (κ ou λ) et par deux chaînes lourdes **μ** qui comportent **5 domaines :** CL ,CH1, CH2, CH3 et CH4.

- Les 5 monomères sont reliés entre eux par des ponts disulfure et par des chaines J, analogues à celles retrouvées dans les IgAs.

- Cette architecture particulière confère à la molécule une structure caractéristique en étoile, aves au bout de chacune des 5 branches, deux fragments Fab.

- Le nombre de sites actifs varie entre 5 et 10 selon la taille du déterminant antigénique complémentaire.





Propriétés physicochimiques :

Ce sont des euglobulines, elles précipitent dans l'eau distillée

PM : 960.OOO

Constante de sédimentation : 19 S

Teneur en glucides : 10 à 12 %

3. LES IMMUNOGLOBULINES M (IgM)

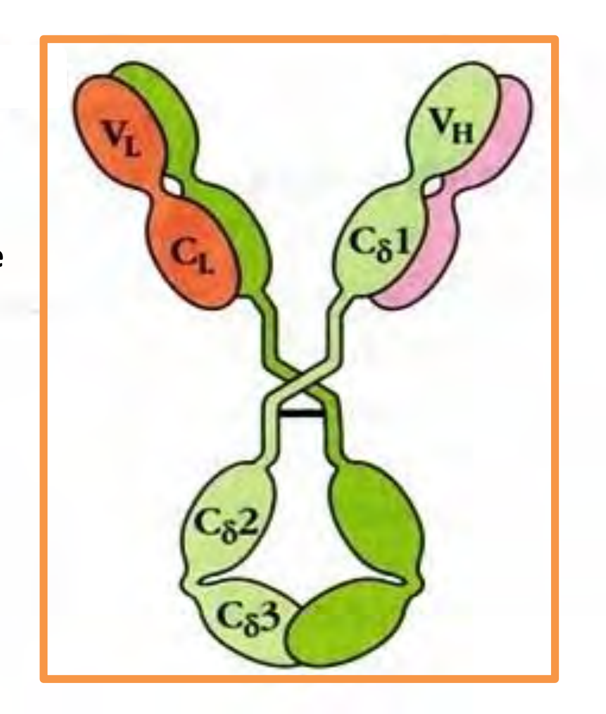
Fonctions biologiques

- Apparaissent précocement au cours de la vie fœtale.
- Les IgM sont les premiers anticorps à être synthétisés lors d'une réponse immunitaire humorale.
- Essentiellement confinées au compartiment intra-vasculaire (Ne diffusent pas bien en raison de leur grande taille)
- Particulièrement actives dans les processus suivants :
  - **Anticorps dits naturels** comme les iso-agglutinines intra vasculaires **anti-A** et **anti-B** des groupes sanguins ;
  - **Anticorps immuns** (bactéries à Gram négatif) ;
  - **Auto-anticorps** (facteur rhumatoïdes, agglutinines froides).
- Macromolécules multivalentes constituant un édifice parfaitement adapté à la capture des gros antigènes, elles sont les plus efficaces pour :
  - Agglutiner les antigènes corpusculaires ;
  - Provoquer une neutralisation ;
  - Fixer le complément par la voie classique.
- Ne traversent pas la barrière placentaire.
- Jouent un rôle accessoire important en tant qu'immunoglobuline de sécrétion.

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D' Ig

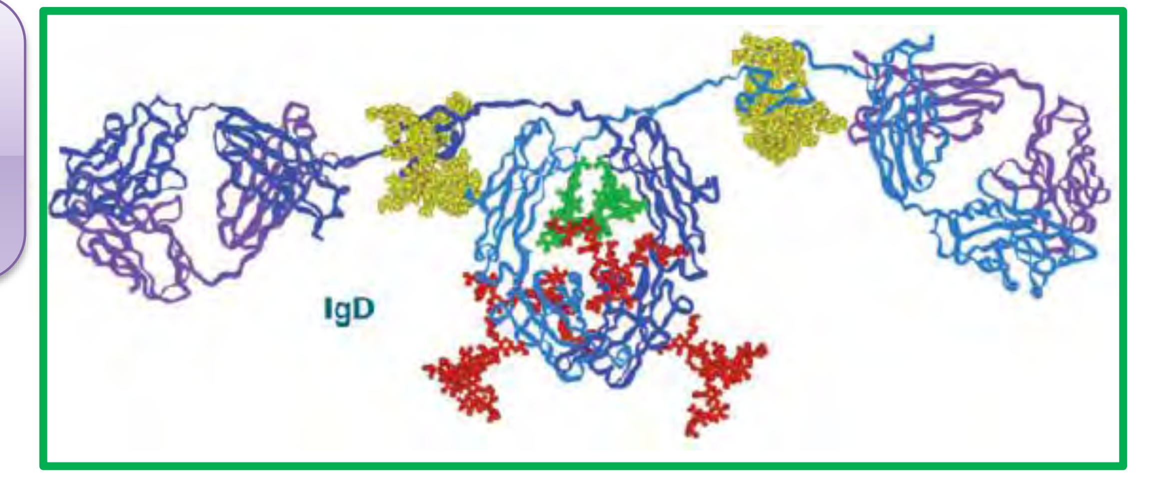
V.4- LES IMMUNOGLOBULINES D (IgD)

- Découvertes par **ROWE** et **FAHEY** en **1965.**
- Les IgD ont la même structure générale que les IgG, avec les chaînes Lourdes **δ** constituées de **4 domaines** et comportant **une très longue région charnière** d'environ 50 acides aminés.
- Taux sériques faibles (25 à 40 mg/l), moins de 1 % des Ig sériques.
- Demie vie très courte (3 jours en moyenne) en raison de leur tendance exagérée à se dégrader spontanément.



Propriétés physicochimiques :

PM : 180.000
Constante de sédimentation : 7S
Teneur en glucides : 7 à 14 %



V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D Ig

V.4- LES IMMUNOGLOBULINES D (IgD)

Fonctions biologiques

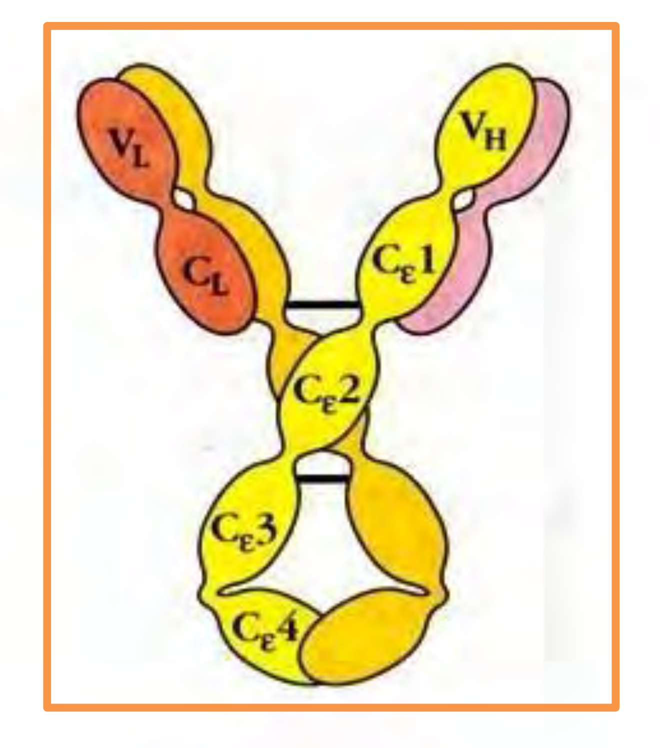
- Les IgD sont présentes à la surface des lymphocytes B du sang périphérique. Elles constituent, à ce niveau, (avec les IgM de surface) les récepteurs spécifiques par lesquels ces cellules reconnaissent les antigènes.

- En outre, elles semblent jouer un rôle facilitant dans la grossesse au cours de laquelle on trouve des taux sériques élevés.

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D'Ig

V.5- LES IMMUNOGLOBULINES E (IgE)

- Dernière classe d'Ig à être découverte **(ISHIZAKA-1966)**
- Constituées, comme les autres Ig par deux chaines légères (κ ou λ) , et par deux chaînes lourdes **ε**.
- Les chaînes ε possèdent comme les chaînes µ, **cinq domaines** dont un variable.
- Concentration très faible **(3 mg/l en moyenne chez l'adulte).**
- Demie vie très courte : **2 à 4 J**



Propriétés physicochimiques :

PM : 190.000
Constante de sédimentation :
Teneur en glucides : 12 %
Thermolabiles sensibles aux acides.

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D Ig

V.5- LES IMMUNOGLOBULINES E (IgE)

Fonctions biologiques

- Ne fixent pas le complément par la voie classique.
- Ne traversent pas la barrière placentaire.
- La propriété biologique la plus importante des IgE est leur capacité de se fixer sur les tissus de la même espèce. On dit qu'elles sont **homocytotropes.** Cette particularité explique :

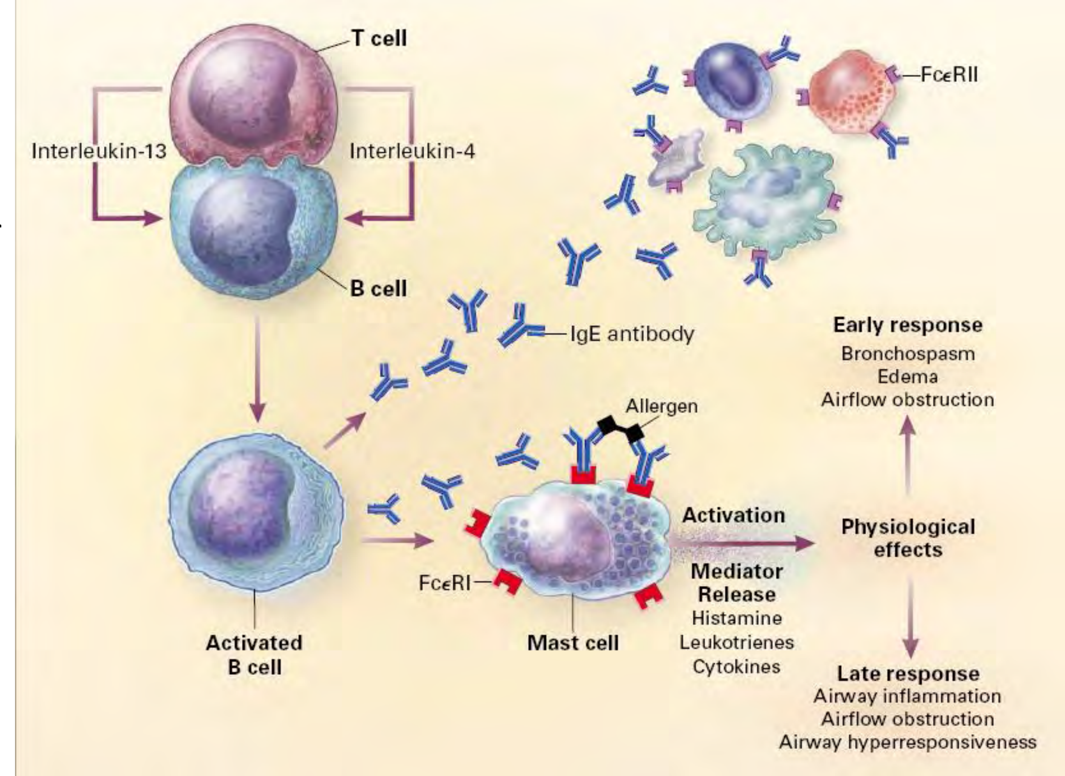
Le rôle des IgE dans les manifestations allergiques :

l'intérêt en pathologie de ces IgE réside dans la médiation des réactions atopiques chez l'Homme.

Le rôle cytotoxique des IgE :

Il s'agit d'une fonction de protection pour l'organisme contre certains parasites.

Les IgE contribuent à la destruction immune des parasites par le biais des polynucléaires éosinophiles.



En résumé

Propriété/Activité	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgM	IgE	IgD
Poids moléculaire	150.000	150.000	150.000	150.000	160.00-600.000	160.00-600.000	9OO.000	190.000	180.000
Composant de la chaîne lourde	γ1	γ2	γ3	γ4	α1	α2	μ	ε	δ
Taux sérique normal (mg/ml)	9	3	1	0,5	3	0,5	1,5	0,003	0,03
Demi vie dans le sérum in vivo (jours)	23	23	8	23	6	6	5	2,5	3
Active la voie classique du complément	+	+/-	++	-	-	-	+++	-	-
Passe à travers le placenta	+	+/-	+	+	-	-	-	-	-
Présent sur la membrane des cellules B matures	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Se lient aux récepteurs du Fc des phagocytes	++	+/-	++	+	-	-	?	-	-
Transfert à travers la muqueuse	-	-	-	-	++	++	+	-	-
Induit la dégranulation des mastocytes	-	-	-	-	-	-	-	++	-

Les niveaux d'activité sont indiqués comme suit : ++ = élevée ; + = modérée ; +/- = faible ; - = aucune ; ? = Douteuse.

En résumé

Les cinq classes d'Ig diffèrent par leur **capacité à effectuer les diverses fonctions effectrices**, par leur **concentrations sériques moyennes** et par leur **demi-vie**.

- **L'IgG,** la classe la plus abondante du sérum, particulièrement importante pour éliminer les antigènes par divers mécanismes ; elle est aussi la seule classe à pouvoir traverser la barrière placentaire.

- **L'IgM** sérique existe sous forme de pentamère ; en raison de sa valence élevée, l'IgM est plus efficace que les autres classes dans la neutralisation des virus, l'agglutination des bactéries, et l'activation du complément.

- **L'IgA** est la classe prédominante des sécrétions externes, y compris le lait et le mucus. Dans ces sécrétions, l'IgA sécrétée existe sous forme de dimère (principalement) ou de tétramères unis par des liaisons disulfures à la chaîne J et au composant sécrétoire.

- **L'IgD et l'IgE** sont les deux classes les moins abondantes du sérum. L'IgD (de concert avec l'IgM) est l'Ig membranaire des cellules B matures. L'IgE médie la dégranulation des mastocytes.

VI. ONTOGENIE DES IMMUNOGLOBULINES

- Le fœtus des mammifères possède dès le troisième mois de la vie in utero, un thymus, une ébauche ganglionnaire et des lymphocytes circulants.
- Les études montrent de façon indiscutable des cellules contenant soit des IgM (accessoirement des IgG) dès la 20ème semaine de la vie fœtale.
- la preuve des possibilités immunitaires du fœtus est apportée par l'estimation qualitative des Ig du sang de cordon. À la suite d'infections intra-utérines (rubéole congénitale, toxoplasmose congénitale…) des anticorps spécifiques de type IgM peuvent être retrouvés dans le sang du cordon.
- Une telle constatation signe la réponse immunitaire du fœtus et permet de la distinguer de la simple transmission passive des anticorps maternels puisque les IgM ne traversent pas le placenta.

VI. ONTOGENIE DES IMMUNOGLOBULINES

VI.1- Production d'Ac chez le foetus

- S'il est possible de rassembler un ensemble de preuves de la production d'IgG et d'IgM au cours de la vie fœtale, il n'est pas de même des IgA qui ne sont retrouvées qu'à des concentrations très basses chez le nouveau né normal.

- Les IgD et les IgE sont détectables à l'état de traces dans le sang du cordon et ne peuvent être que d'origine fœtale puisqu'elles ne traversent pas le placenta.

- Le fœtus acquiert de façon passive des IgG maternelles à des taux atteignant pratiquement ceux de la mère à la naissance.

VI. ONTOGENIE DES IMMUNOGLOBULINES

VI.2- Production d'Ac après la naissance

L'évolution du taux des Ig synthétisées par l'enfant durant les premiers mois de la vie est influencée par :

- Le taux d'anticorps maternels acquis par transmission transplacentaire ;
- L'importance des stimulations antigéniques tant de la flore saprophyte que de la flore pathogène qu'il est appelé à rencontrer.

Les IgG :

Le taux à la naissance est égal ou quelque fois supérieur à celui de la mère. La décroissance rapide des IgG maternelles ou cours du premier trimestre explique l'hypogammaglobulinémie observée de façon physiologique aux alentours de 2 à 3 mois.

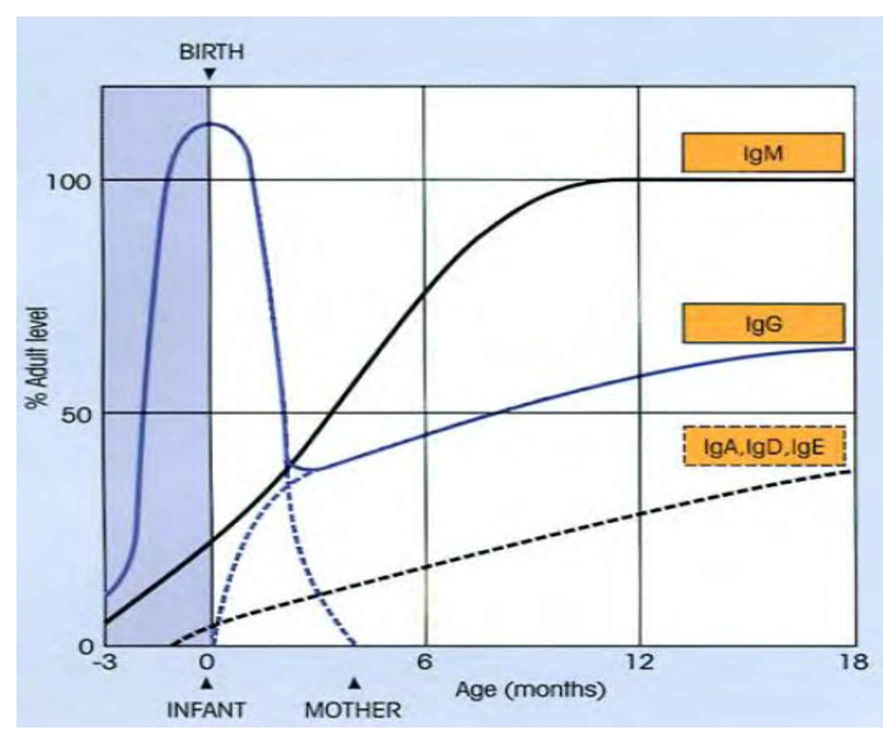
Quant aux IgG de l'enfant, leur taux va augmenter pour atteindre celui de l'adulte après l'âge de **deux ans.**

Les IgM :

Le taux augmente régulièrement depuis la naissance pour atteindre celui de l'adulte après l'âge de **un an.**

Les IgA, IgD, IgE :

Elles se développent plus lentement que les précédentes et n'atteignent les valeurs de l'adulte que vers la dixième année



VII. SYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

VII.1- BASES GENETIQUES

On estime que le système immunitaire des mammifères peut générer plus de **10^{10}** d'anticorps différents.

Cette énorme diversité de la structure des Ig doit nécessairement dériver d'un système génétique capable de créer cette formidable diversité.

Le DNA des cellules germinales contient de multiples séquences codantes appelées **segments géniques** ou **EXONS** codant des parties d'unes même chaîne légère ou d'une même chaîne lourde, éparpillés par des régions non codantes appelées **INTRONS.**

Ces exons se réunissent grâce à des **réarrangements du DNA**, intervenant au cours de la **différenciation des Lymphocytes B** et entraînant la formation d'un bloc de gènes fonctionnels codant pour les chaînes légères et lourdes d'Ig : c'est le **phénomène de recombinaison génétique des gènes embryonnaires** découvert par **TONEGAWA.** .

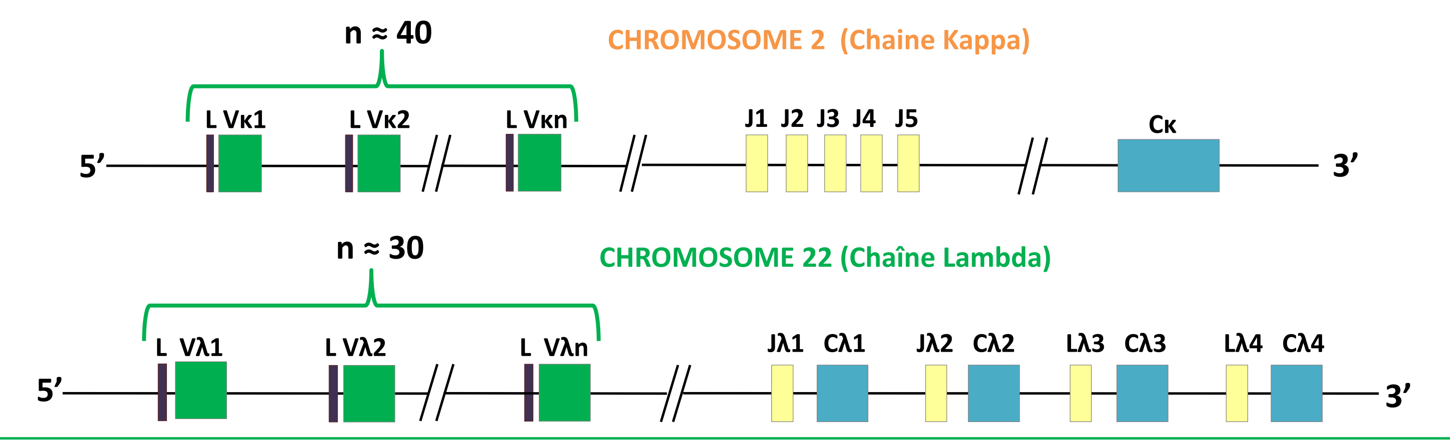
Les chaînes légères et lourdes sont codées par **trois familles multigéniques** distinctes localisées sur des chromosomes différents:

- chaînes λ → **chromosome 22**
- chaines κ → **chromosome 2**
- chaînes lourdes → **chromosome 14**

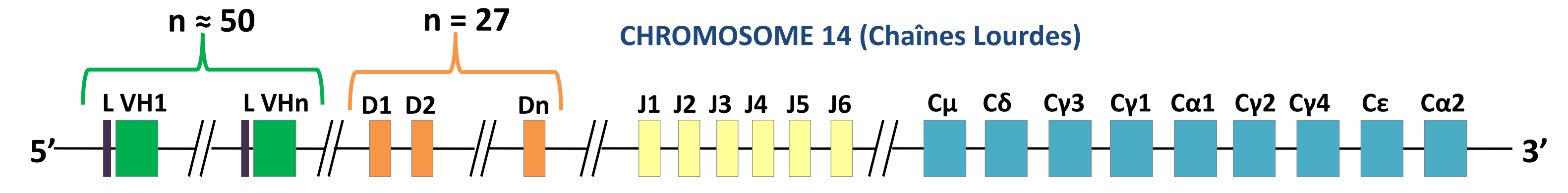
VII. SYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

VII.1- BASES GENETIQUES

a) Organisation multigénique des gènes des Ig



Les familles multigéniques des **chaînes légères κ et λ** contiennent 3 groupes séparés d'exons :
V , **J** (pour jonction) et **C** **[V et J : codent pour la partie variable, C : code pour la partie constante]**



La famille multigénique des **chaînes lourdes** contient 4 groupes séparés d'exons dénommés :
V, **D** (pour diversité), **J** et **C** **[V,D et J codent pour la partie variable, C codant pour la partie constante]**

REMARQUE : Chaque segment génique V est précédé à son extrémité 5'par un petit exon qui codent pour un cours peptide signal ou leader(L) qui guide la chaine lourde ou légère à travers le réticulum endoplasmique. Le peptide signal est clivé des chaines lourdes ou légères avant l'assemblage de la molécule d'Ig.

VII. SYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

VII.1- BASES GENETIQUES

b) Cas des chaînes légères

Les gènes fonctionnels des chaînes légères sont créés par le réarrangement au hasard des segments géniques du DNA de la lignée germinale survenant lors de la maturation des lymphocytes B.

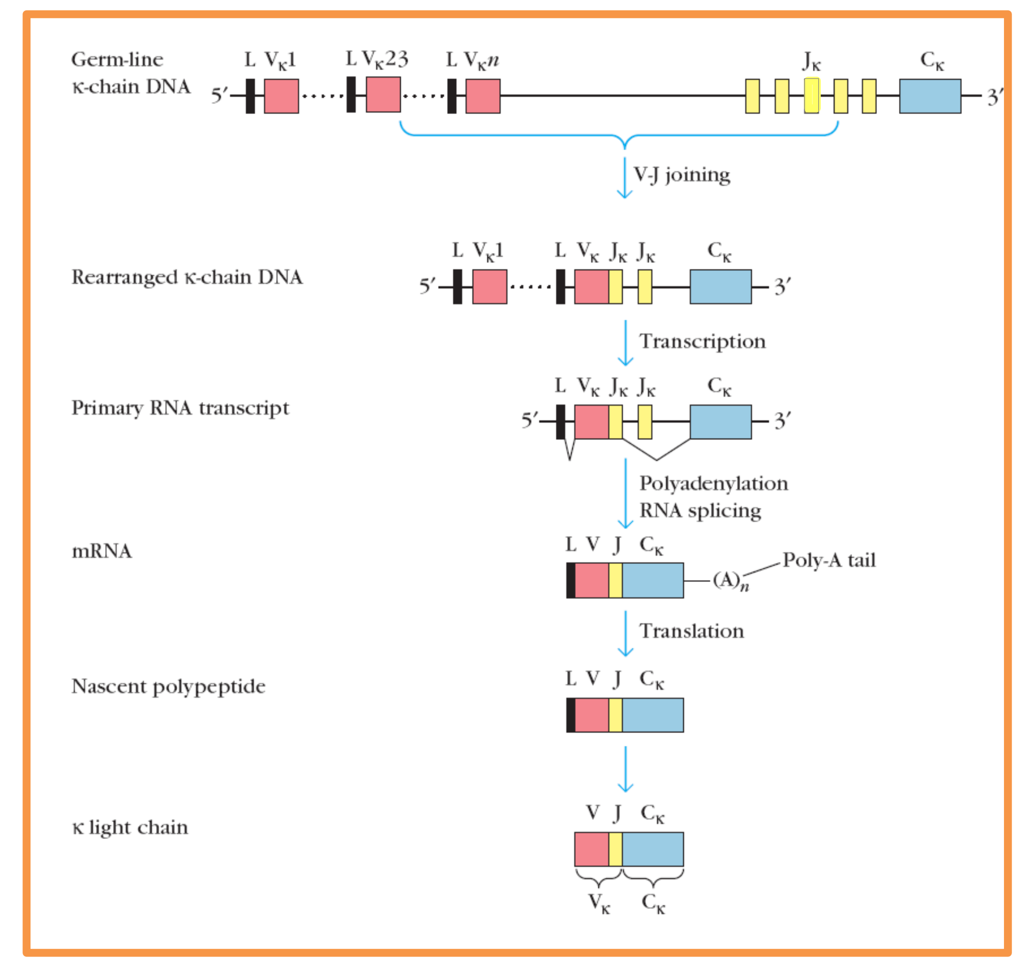
Au cours de ce réarrangement, **l' un des exons V s'accole à l'un des exons J** formant une **combinaison V-J**.

Le gène fonctionnel formé contient, dans l'ordre, les régions suivantes de l'extrémité 5' à l'extrémité 3': un cours exon leader (L), une séquence non codante (intron), un segment V-J uni, un second intron et un exon C.

Ce gène fonctionnel est transcrit en ARN primaire avec des introns (correspondants à l'ADN situé entre les gènes), des exons (qui codent pour les protéines) et une terminaison poly-A.

Cet ARN primaire donne naissance à un ARN messager après excision et épissage des introns.

Le ARNm est en suite traduit en chaîne légère.



VII. SYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

1. BASES GENETIQUES

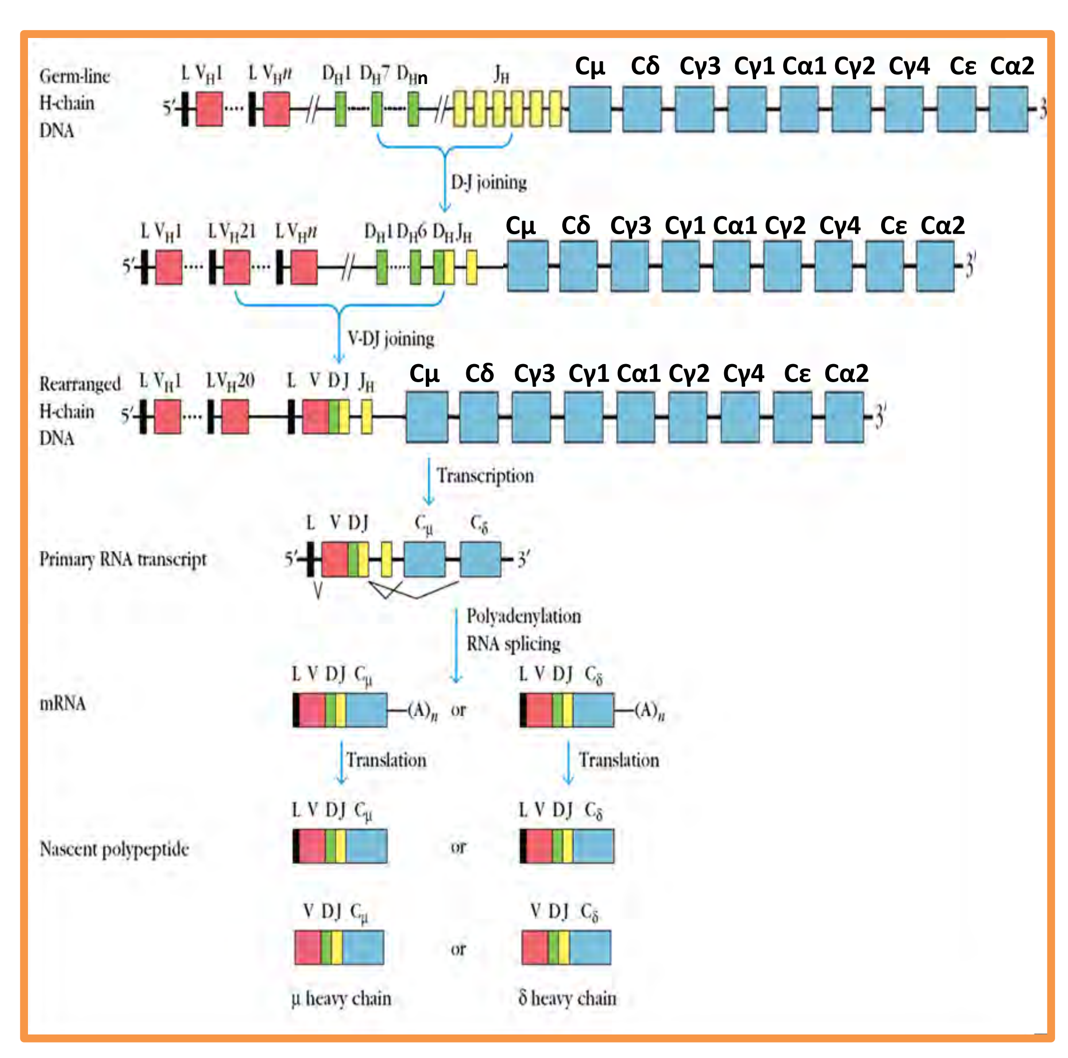
c) Cas des chaînes lourdes

Dans le cas des chaînes lourdes, la création d'un gène fonctionnel nécessite **deux réarrangements successifs :**

a. **Un exon D** se joint au hasard à l'un des **exons J** formant une **combinaison D-J.**

b. **Le segment D-J se joint à** l'un des **exons V** pour créer un **gène fonctionnel** (formé d'un exon L, un intron, un segment **V-D-J** uni, un intron et une série d'exons C) qui est transcrit en ARNm primaire incluant les transcrits **Cμ** et **Cδ.**

Une polyadénylation et un épissage différentiel du transcrit primaire donne un ARNm incluant soit le transcrit **Cμ** soit le transcrit **Cδ** pour être ensuit traduit soit en **chaîne lourde μ** soit en **chaîne lourde δ.**



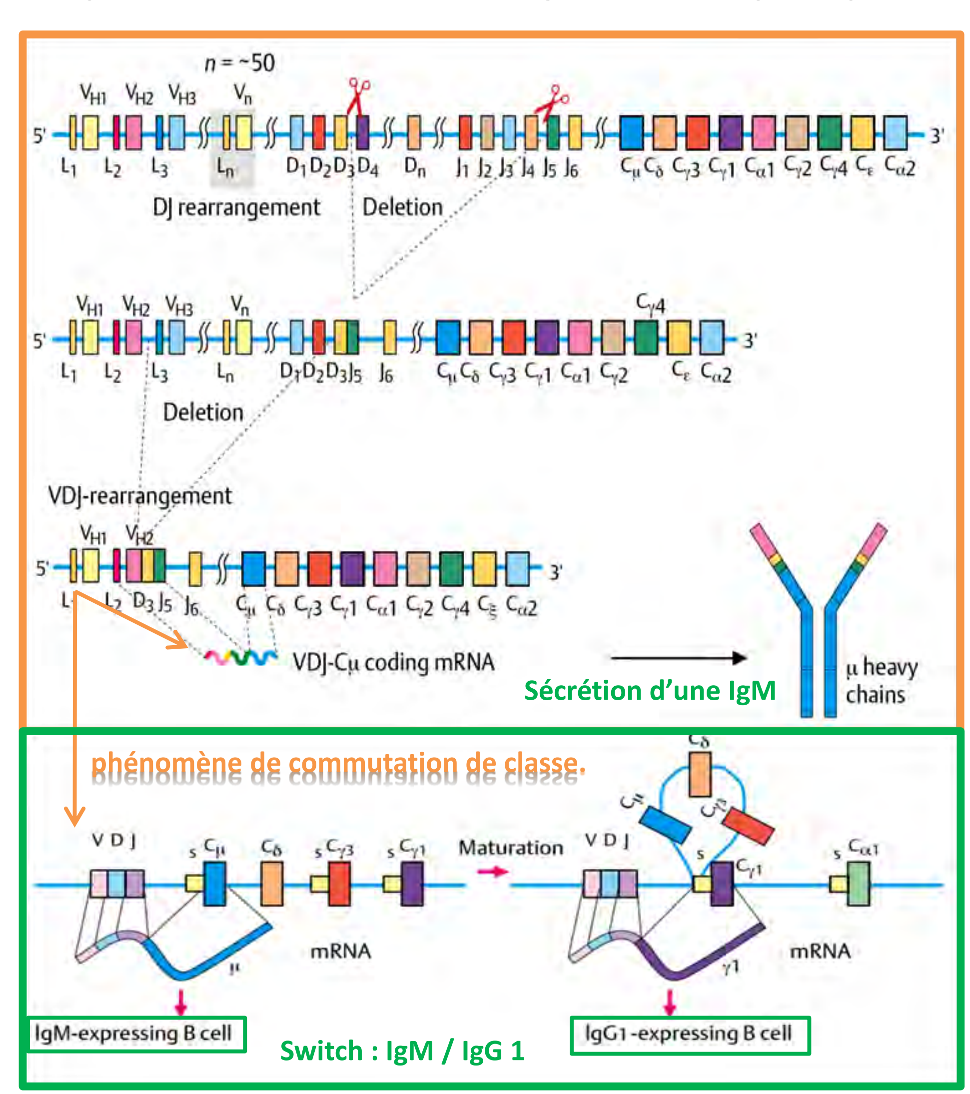
VII. SYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

VII.1- BASES GENETIQUES

- **Au cours de la maturation des LB (en dehors de toute stimulation antigénique) :** Les réarrangements des gènes des Ig (chaînes lourdes et légères) surviennent, aboutissant à des gènes fonctionnels codant les **Ig de surface** (IgD et IgM)

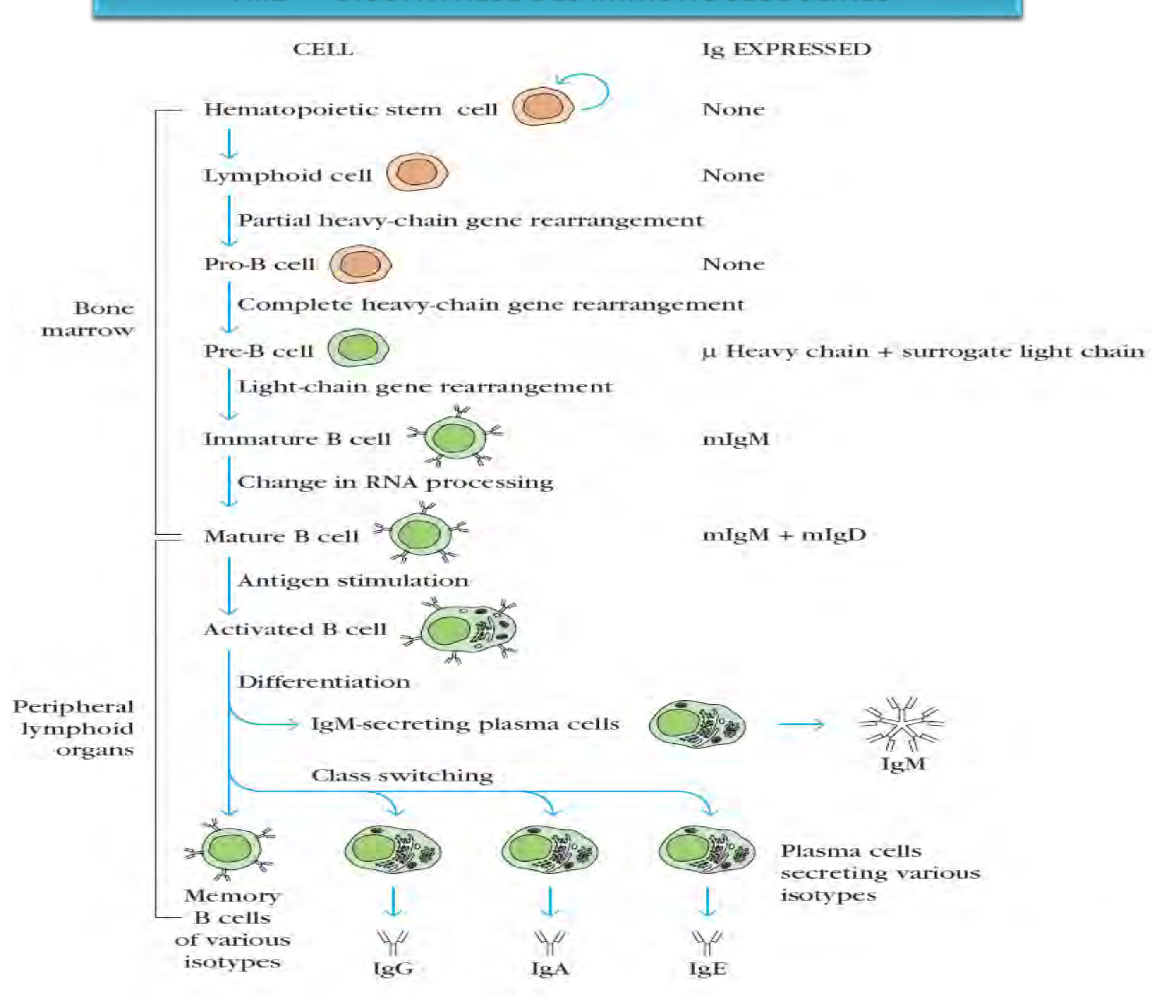
- **Après stimulation antigénique**, le lymphocyte B mature subit une différenciation en **plasmocyte qui sécrète des anticorps.** Deux cas sont possibles :

  - Sécrétion d'IgM.
  - Sécrétion d'IgG, d'IgA ou d'IgE : C'est le phénomène de commutation de classe (ou switch), où le clone lymphocytaire B peut changer d'expression de classe d'Ig durant sa différenciation. Durant ce processus, l'ADN de la chaîne lourde subit un réarrangement supplémentaire au cours duquel **l'unité V-D-J** peut être associée à l'un des exons CH. Il en résulte, une commutation :
    - **IgM/IgG,**
    - **IgM/IgA,**
    - **IgM/IgE.**



VII. SYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

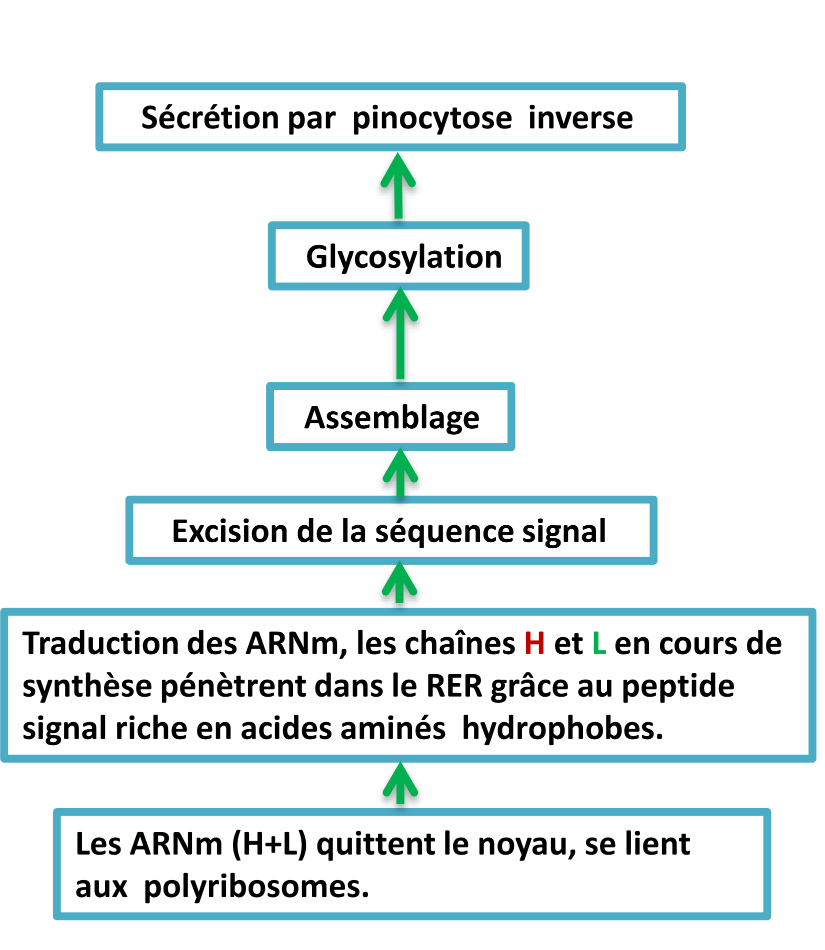
VII.2- BIOSYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

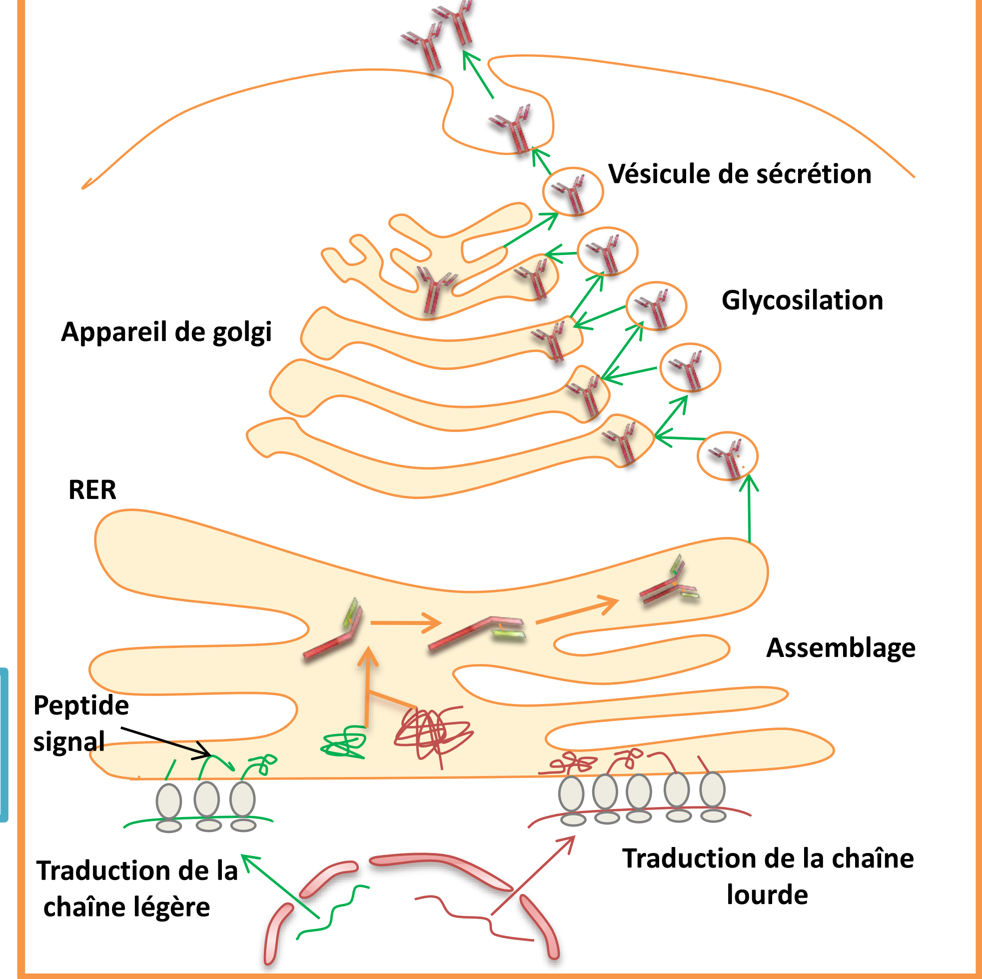


VII. SYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

VII.2- BIOSYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

20 à 30 % des protéines synthétisées par le plasmocyte sont des chaînes **H** et **L** d'Ig. Cette synthèse nécessite, au préalable, l'excision des introns de l'ARN primaires.



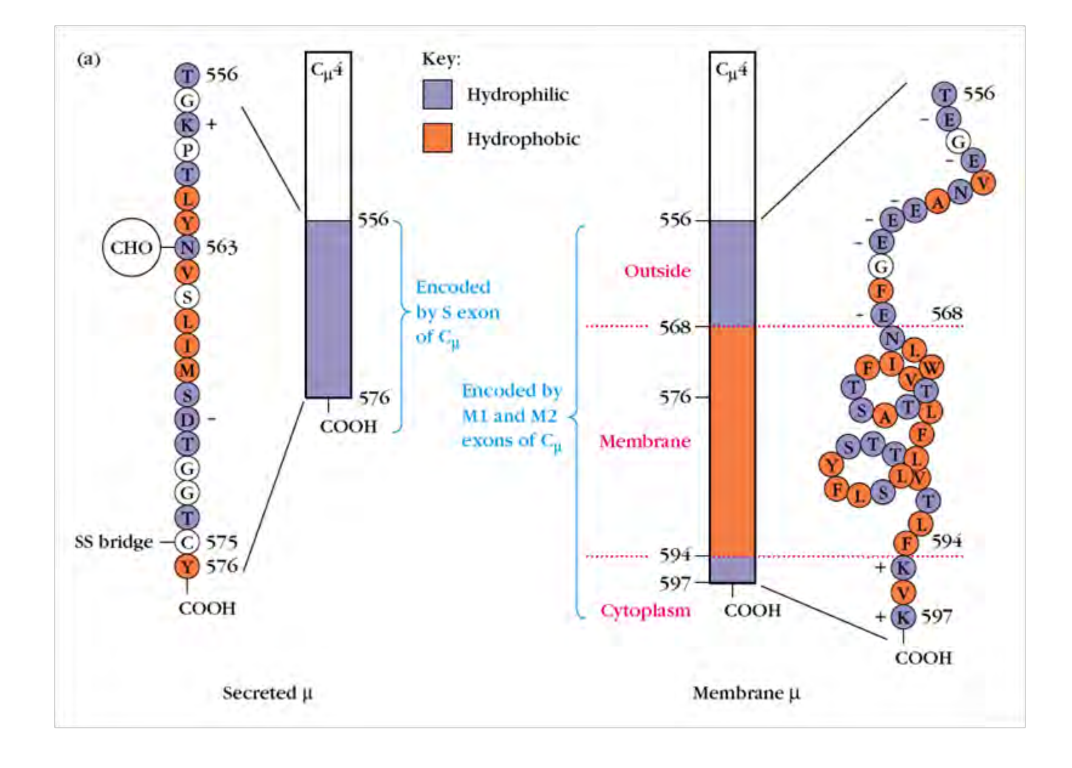


VII. SYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

VII.2- BIOSYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

Cas particulier des Ig membranaires

- L'Ig de membrane produite par une cellule et qui lui sert de récepteur antigénique, est identique à l'Ig sécrétée par cette même cellule à l'exception d'une séquence d'acide aminés dans la partie C terminale des chaînes lourdes.
- L'Ig de la membrane est donc plus long que son homologue sécrétée, les acides aminés supplémentaires servant à ancrer la molécule à la membrane cellulaire.



VII. SYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

VII.2- BIOSYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

Diversité des anticorps produits

Plusieurs mécanismes concourent à la diversité des anticorps synthétisés par un individu, Cette diversité provient :

- **Des réarrangements aléatoires des différents gènes codant pour les chaînes H et L.**

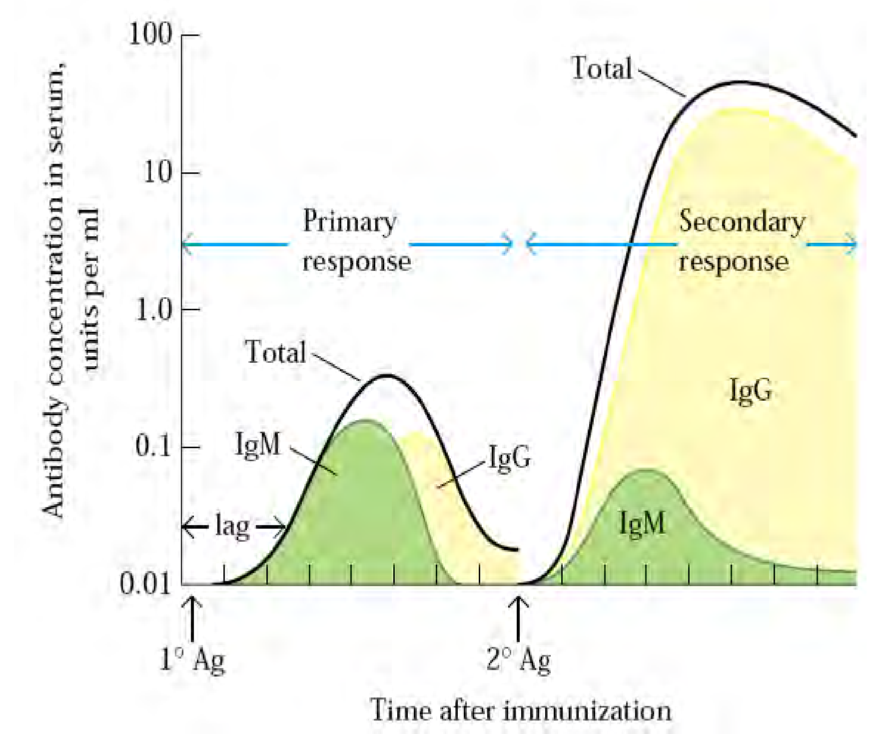
- **Des mutations somatiques ponctuelles qui interviennent lors de la division des lymphocytes B, au niveau des régions hyper-variables des chaînes H et L.**

- **De l'assemblage au hasard des chaînes H et L produites.**

VIII- PRODUCTION DES Ac APRES STIMULATION ANTIGENIQUE

- L'introduction d'un Ag donné donne lieu à deux types de réponses selon l'état immunitaire de l'organisme receveur:
  - **La réponse primaire :** Survenant lors du premier contact avec l'antigène.
  - **La réponse secondaire :** Survenant après un deuxième contact, ou lors des contacts ultérieurs avec l'antigène.

- Ces deux types de réponse se distinguent par :
  - L'isotype des Ac produits ;
  - La quantité d'anticorps produits ;
  - Le délai d'apparition des Ac ;
  - L'affinité des Ac produits.



CARACTERISTIQUES DES REPONSES PRIMAIRE ET SECONDAIRE

	Réponse primaire	Réponse secondaire
Délai de réponse	5 à 10 J	1 à 3 jours
Amplitude de réponse	Faible	100 à 1000 fois plus forte que la réponse primaire
Isotype des Ac produits	IgM > IgG	Prédominance des IgG dans certaines conditions : IgA, IgE
Affinité des Ac produits	Faible	Forte
Nature des Ag Inducteurs	Ag T dépendants et Ag T indépendants	Ag T dépendants
Type d'immunisation nécessaire	Haute dose d'Ag, de façon optimale avec des adjuvants	Faible dose d'Ag, sans besoin d'adjuvant
LB répondeurs activés	naïfs	Mémoire
	Variation en fonction de : ➢ La nature de l'Ag ; ➢ La voie d'administration ; ➢ La présence d'adjuvant ; ➢ L'individu.	Elle peut être induite jusqu' à plusieurs années après primo-stimulation, en fonction de la persistance de l'Ag d'où la nécessité des rappels dans les vaccinations.